

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

IN DANIA: C. E. BLOCH, KÖBENHAVN, S. MONRAD,
KÖBENHAVN. IN FENNIA: ELIS LÖVEGREN, HEL-
SINGFORS, ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS. IN HOL-
LANDIA: E. GORTER, LEIDEN, J. HAVERSCHMIDT,
UTRECHT, CORNELIA DE LANGE, AMSTERDAM. IN
NORVEGIA: TH. FRÖLICH, OSLO, CARL LOOFT,
BERGEN. IN SUECIA: I. JUNDELL, STOCKHOLM,
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM, WILH.
WERNSTEDT, STOCKHOLM.

EDITOR: I. JUNDELL, STOCKHOLM

VOL. XVIII
MCMXXXVI

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1936

med
Loren
1-27
3104

Medical
Direct
11-29-35
31042

Studies on Non-Paralytic Poliomyelitis.¹

An Epidemic in Haderslev County, Denmark 1934.

By

N. I. NISSEN, M. D.

Assistant Physician, University Clinic for Epidemic Diseases, Copenhagen.

I. Clinical aspects.

During the last 10 years our previous views of acute epidemic poliomyelitis have been not merely modified but even invalidated on many points by experiences gathered from great epidemics of this disease in the United States of America, in Europe, and especially now here in Denmark. Clinical and epidemiological findings have established the fact that the attack of the virus during epidemics often involves the anterior horns of the spinal cord with distinct symptoms of organic lesion only in from 10 to 15 per cent, or even less, of the total number of infected persons. Now, I think, poliomyelitis is to be considered primarily an infection of the organism in general, in the course of which the virus or perhaps merely its toxin *may* enter the central nervous system and produce the complication: paralysis. During the epidemics here in Denmark this complication has been just as infrequent, and sometimes even more rare, than paralysis in cases of diphtheria.

The recognition of the non-paralytic course of the disease, with or without meningeal symptoms, has been difficult everywhere. Indeed, many physicians who have never seen such an epidemic are still skeptic about the recognition of the numerous slight non-paralytic cases as instances of poliomyelitic infection. The frequent occurrence of such cases can no

¹ Read in part before the Copenhagen Paediatric Society.

I-35447. *Acta paediatrica*. Vol. XVIII.

gbr

longer be doubted, however. The transition from cases with severe or slight paralysis or with mere disturbances of some reflexes to the non-paralytic meningeal cases, with or without changes in the spinal fluid, and to cases without any meningeal or medullary affection is so gradual and smooth — and besides it is so frequent as a familial phenomenon — as to leave no doubt whatever about the identity of the infection.

In September and October 1934 I was in charge of a department in a temporary hospital for poliomyelitis during the epidemic in Haderslev County, and thus I had an opportunity to supplement my observations on the endemic appearance of poliomyelitis in Copenhagen with studies on the epidemic appearance of this disease — and especially an epidemic which included such a large number of non-paralytic cases. Thus, I think, I may be able to report some interesting data on this form of the disease which raises often some differential-diagnostic questions; and it will be appropriate, therefore, to give a brief survey of the diagnostic features of non-paralytic poliomyelitis. In connection herewith I shall also present some epidemiological aspects of the disease as it appeared in Haderslev County.

On the basis of about 900 cases I have seen in the Blegdamshospital (University Clinic for Epidemic Diseases) and in Haderslev County I have found it practicable and reasonable to set up 4 main types of the non-paralytic course of poliomyelitis as presented in the following schema:

Non-paralytic Poliomyelitis.

1) *Cases without symptoms of meningeal or medullary affection.*

Appearance of febrilia of short duration, with or without catarrhal phenomena.

2) *Diphasic abortive poliomyelitis.*

Primary stage of invasion like 1). Symptom-free interval. Secondary stage of meningeal irritation (recurrence of febrilia, (vomiting), headache, pain in the back and neck, congestion to the face + pallor around the mouth, (angina), cervical and

spinal rigidity, changes in the spinal fluid, symptoms of transitory radiculitis, sometimes symptoms of threatening myelitis (tenderness of muscles, sometimes with pain, twitching, or tremor) hyperesthesiae, reflex disturbances, etc.).

3) *"The epidemic form", i. e., the prevailing form during epidemics.*

Acute onsets of febrilia of brief duration (vomiting), headache, pains in the neck and back, congestion to the face + pallor around the mouth, catarrhal phenomena (conjunctivitis, rhinitis or mild almost symptom-free angina), signs of meningeal irritation, with or without changes in the spinal fluid.

4) *Meningitic poliomyelitis.*

Very pronounced picture of meningeal irritation, often associated with the aforementioned symptoms of radiculitis or threatening myelitis.

Cases without Symptoms of Meningeal or Medullary Affection. Such cases are very frequent during epidemics, and undoubtedly far more frequent than cases with definite signs of involvement of the meninges or the spinal cord. When patients entered the hospital with paralysis or merely meningeal symptoms, they or their relatives often stated of their own accord that other children in the same family had had a little fever together with redness of the throat, a little malaise for a short while, or merely an ordinary coryza. Such patients show no characteristic features whatever, in particular no meningeal symptoms. The cases are therefore quite unspecific clinically, but undoubtedly very infectious, as apparently proved by American investigators through intranasal inoculation of monkeys with nasal and faucial lavage from patients with such catarrhal symptoms alone and from other relatives without any symptoms at the time being; these inoculations give often a positive result. These facts, as is well known form the basis for the theory about healthy carriers which was based originally upon the epidemiological studies by WICKMANN.¹

¹ WICKMANN is usually cited as the first to describe the abortive non-paralytic form of poliomyelitis. In reality, however, the priority of this

Diphasic Abortive Poliomyelitis. Most of the cases mentioned under 1) subside most frequently within a few days. They may, however, constitute the first stage of the so-called diphasic form. The patient may have been confined to bed for a few days, or he may have been up and about, with slight fever and malaise, and his physician has found a little redness of the fauces or a little coryza, which is most often taken to be a mild attack of influenza. Then the symptoms subside after a couple of days and the patient thinks he is well, until — after from 3 to 6 days without any symptoms — he suddenly becomes much worse than he was before, with an abrupt rise of the temperature accompanied by vomiting and severe headache, which is often most marked in the back of the head, or it is designated by the patient as pain in the nape of the neck. Then the spinal rigidity is noticed by his relatives or by the patient himself, who feels stiff and has pain in the back if he tries to sit up in bed. In addition, there are often cerebral symptoms: Tiredness, drowsiness, somnolence or dizziness, or symptoms of transitory radiculitis or threatening myelitis, pain and tenderness of muscles, twitchings, hyperæsthesiæ, ataxia, neuralgia, reflex disturbances, etc., that is, *symptoms that may warn of approaching paralysis, although they are far from always followed by such.* — *This diphasic course of the disease is very characteristic, and in the proper season it will always be suggestive of poliomyelitic infection, but it is seen less frequently in the non-paralytic forms of this disease than in the paralytic forms, and hence it is undoubtedly to be considered a bad prognostic sign.* Most of our paralytic cases in Copenhagen took a diphasic course, whereas this was encountered but very seldom in the Haderslev epidemic. It is also typical of this form of the disease that the meningeal symptoms are more prominent than in the so-called epidemic form. If lumbar puncture is performed at the height of the secondary attack of fever, the spinal fluid shows as a rule a marked pleiocytosis (most often predominantly polynuclear). This phenomenon belongs to Caverly who recognized 6 abortive cases as early as in 1890, during the epidemic in Otter Creek Valley, Vermont.

menon is only of brief duration, however, so that lumbar puncture performed 3—4 or more days after the onset is apt to show no increase in the cell count, but paralysis may appear at the same time as the pleiocytosis subsides — nay, paralysis may appear in exceptional cases even as late as two weeks after the onset of the secondary febrile attack, *i. e.*, when the temperature has returned to a normal level and the patient is feeling perfectly well.

Under point 3) is entered »the Epidemic Form» which has been the most frequent form in this country, especially in the epidemics in 1934. This form of the disease may be characterized briefly and fittingly as a *catarrhal infection accompanied by symptoms of meningeal irritation*. Here is no initial stage followed by a symptom-free interval as in the form described under 2), and it appears as if the initial stage and the meningeal irritation develop under one. The disease sets in with an acute rise of the temperature, malaise, nausea, loss of appetite and vomiting, which is nearly always present in children. After a few hours or one day, the patient complains of headache, most often referred to the back of the head, or pain in the nape of the neck, besides queer sensations in the back; then spinal rigidity is noticed by the relatives or by the patient himself when he is hardly able to sit up in bed on account of pains along the vertebral column. Actual pains in the back or over the loins are complained of but very seldom when the patient is at rest and lying down.

The physical examination gives the following findings. Fever with corresponding frequency of the pulse rate; no conspicuous change in the general condition in mild cases, but often a little drowsiness or somnolence; fever is flushing of the face (reminding of influenza), often with the congestion localized to the cheeks and with pallor around the mouth; slight catarrhal symptoms localized to the conjunctivæ, nose and fauces; spinal rigidity with a little cervical rigidity, absence of KERNIG's sign; and positive or negative findings in the spinal fluid. On the other hand, the aforementioned symptoms of radiculitis or signs suggestive of threatening myelitis are seen but very seldom.

Blood examination shows slight leucocytosis. *Sedimentation test*: Normal or slightly increased values.

It will be appropriate, I think, here to give a more detailed account of the main symptoms separately:

Spinal Rigidity. As has been emphasized in this country by Baastrup, spinal rigidity is one of the main symptoms in the nonparalytic form of poliomyelitis as well as in the pre-paralytic stage. The examination for this sign may be made either by asking the patient to bend his forehead down towards his *slightly flexed* knees, or by taking hold of the back of his head, bend the chin down towards the chest and press his forehead down towards his *straight* knees, which are fixed with the left hand. Of course, it is a disputable question whether the *active* or the *passive* flexion of the spinal column be the more preferable, but a comparison between the active method which I employed in Haderslev and the passive test as employed by Dr. Norn (senior physician in Haderslev) showed essentially the same results. The latter method gives also the examiner an idea of the resistance to the flexion and the degree of the pain associated herewith, and the spinal rigidity may be expressed numerically by the distance (in centimetres) between the forehead of the patient and his straight knees. In the following, the highest degree of spinal rigidity is indicated by + + +, which signifies that it is altogether impossible to bend the spinal column both in prone and in sitting posture; + + signifies that the forehead is about 40 cm. or more from the knees, + means a distance less than 40 cm. between the head and the knees.

The performance of this test is always said by the patient to be associated with a sensation of strain in the back or in the lower extremities, and often with pains along the spinal column, the so-called »stooping pains». It is to be pointed out, however, that this flexion does not always have to be painful and that the degree of spinal rigidity does not necessarily indicate any corresponding changes in the spinal fluid or the presence of any such change whatever.

Spinal rigidity is a cardinal symptom of epidemic polio-

myelitis but, unfortunately, not specific of poliomyelitis, as it may be present permanently in healthy persons and symptomatically in many acute infectious diseases.

The mechanism of the spinal rigidity is at present rather difficult to explain. Yet, it seems probable, I think, that in poliomyelitis and meningitis it represents generally a defensive reaction to counteract an «overstretching» of the inflamed meninges or pressure changes associated with meningeal irritation. On the other hand, spinal rigidity may also be dependent upon osseous or muscular conditions as, for example, in the habitual stiffness of the back that is seen now and then in adults, but seldom in children. The incidence of «passive» spinal rigidity is illustrated in Table 1.

Table 1. «Passive» Spinal Rigidity in Normal Children and Adults, and in Children with Acute Infectious Diseases (Apart from Poliomyelitis and Meningitis).

	Number of persons examined	Number of positive tests		Degree of spinal rigidity		
		Total	%	+	++	+++
Normal children	200	5	2,5	3	2	0
Normal adults	200	43	21,5	40	3	0
Children with acute infectious diseases (sore throat with patches of exudate, diphtheria, scarlet fever, pneumonia, influenza, etc.). . .	200	145	72,5	63	67	15

As shown in Table 1, I have examined this particular feature in 200 «normal» children, *i. e.*, convalescents about 3—4 weeks after an acute infection, and in 200 normal adults, from 15 to 40 years old, including medical students, physicians, nurses, and other functionaries in the hospital. The test turned out positive only in 5 normal children, 2 of whom gave a past history of marked rickets; in the remaining 3 there was found no demonstrable cause of the spinal rigidity,

but it may possibly have been due to the passed infection. Among the adults, the test was positive in 43. Of the 200 children suffering from some acute infectious disease other than poliomyelitis or meningitis, 145 gave a positive test. This very frequent occurrence of spinal rigidity in infectious diseases is an interesting finding even though very inconvenient from a differential-diagnostic point of view. Contrary to the findings in poliomyelitis, however, the degree of spinal rigidity in these cases runs generally parallel with the degree of the intoxication, being only slightly pronounced in mild cases of infection and marked or very painful in cases with high fever; in the latter, however, the true nature of the disease is most often revealed by some specific symptoms. *Still, it is to be emphasized that there is nothing specific in the symptomatic spinal rigidity that might possibly help to differentiate it from poliomyelitic spinal rigidity.*

Finally, it is to be kept in mind that several other affections may simulate spinal rigidity. This applies, for instance, to *myalgia* in the muscles of the neck, back and loins, *bone diseases* (spondylitis, osteomyelitis of the pelvis or femora), *arthritis* (especially in the sacroiliac, hip and knee joints), and some forms of *neuralgia* (involving especially the sciatic nerve).

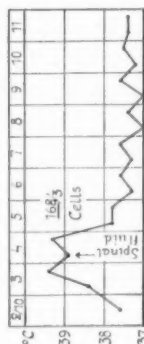
As already emphasized by Baastrup, *cervical rigidity* is but little pronounced in the epidemic form of poliomyelitis. When demonstrable, it appears merely as a slight rigidity on passive flexion of the head; KERNIG's and BRUDZINSKI's signs are either present as mere suggestions or absent altogether.

Another main symptom during the epidemics is a characteristic, influenza-like, *congestion of the face with or without cyanosis, but with a distinctly defined circumoral pallor*. Of course, this symptom is far from being specific, as it is encountered often, especially in children in connection with any highly febrile intoxication, and it may also appear as a phenomenon of tiredness in normal children without any rise of temperature. But, I think, it is more frequent and more pronounced in poliomyelitis; and, in particular, it is a striking fact that this symptom is often seen in poliomyelitic patients

Charts of temperature in non-paralytic poliomyelitis, with cell counts on lumbar puncture, and clinical findings.

J.R., 13 years Pol. 602 '34, Haderslev.

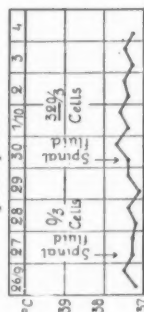
Preparalytic pol.
Non-paralytic course.



Abdominalia + + +
Diarrhoea + + +
Occipital pain + + +
Vomiting +
Muscular twitching +
Muscular pain +

E.H., 30 years (Pol. 534 '34, Haderslev).

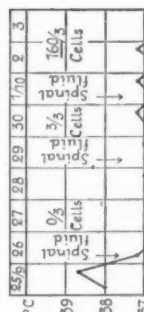
Non-paralytic pol.
Mild case, in spite of considerable pleiocytosis.



Headache +
Cervical rigidity (+)
Spinal rigidity (+)

E.Chr., 5 years (Pol. 519 '34, Haderslev).

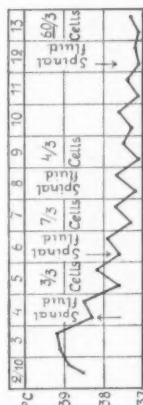
Non-paralytic pol.
Late changes in the spinal fluid.



Cervical rigidity (+)
Spinal rigidity + +
Headache +
Vomiting +

H.F., 7 years Pol. 603 '34, Haderslev.

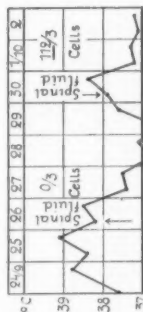
Non-paralytic pol.
Late pleiocytosis.



Vomiting +
Headache +
Occipital pain + + +
Occipital rigidity + + +
Spinal rigidity + + +
Occipital rigidity + + +

A.B., 11 years Pol. 540 '34, Haderslev.

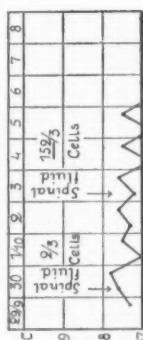
Non-paralytic pol., diphasic course
Familial case.



Headache +
Catarrhalia +
Vomiting +
Occipital pain + + +
Spinal rigidity + + +
Occipital rigidity + + +

P.M., 2 years (Pol. 570 '34, Haderslev).

Non-paralytic pol.
Admitted with slight angina, rhinitis.
Uncertain spinal rigidity.
Familial case. Disease revealed only by the pleiocytosis.



who are not very ill, and that it often persists even long after the temperature has returned to a normal level.

Pleiocytosis. Hitherto the presence of pleiocytosis in the spinal fluid was generally considered essential to the recognition of poliomyelitis. In the »epidemic form» of the disease this phenomenon is extremely capricious in its appearance. In several patients the cellular increase is established by the finding of values above 9/3 even while the fever is high; *in other patients it does not appear until the temperature has subsided to a normal level or several days later.* (In the present study the limit of the normal cell count is set at 9/3 in the Fuchs-Rosenthal counting chamber, 3 cells per c.mm.)

Often the lumbar puncture shows merely and increased pressure; and in a great many cases, not only mild ones but also severe, there is no demonstrable changes in the spinal fluid. This is something I have ascertained in the Haderslev epidemic by performing spinal puncture every day or every other day for 10—14 days on patients belonging to the same family — as, for instance, when some of the children presented the same symptoms plus pleiocytosis even at the first puncture. The duration of the pleiocytosis is always rather short, especially in the »epidemic form» of the disease. In Haderslev we performed the spinal puncture as a rule on the 3rd or 4th day after the onset of the acute symptoms and then, if the first puncture showed no abnormalities, two subsequent punctures at an interval of 3—4 days. (See charts of temperature). In the »epidemic form» the cellular increase is usually moderate; in the Haderslev epidemic the cell count exceeded 150/3 only in a few per cent of the cases. The cells are as a rule predominantly of mononuclear type, contrary to the findings in the meningitic form mentioned below, »poliomyelic meningitis», in which the pleiocytosis is often made up exclusively or predominantly of polymorphonuclear leucocytes shortly after the onset, indicating the presence of a more diffuse meningitis.

Fever is an almost constant symptom in poliomyelitis. While entirely fever-free cases are encountered now and then,

they are yet relatively rare. Often the rise of temperature is rather insignificant, only up to about 38° C. or less, or lasting from a few hours to one or two days. In most cases, however, the temperature rises to $38-39.5^{\circ}$ and is lasting somewhat longer, but it shows as a rule a tendency to subside as early as 3—4 days after the onset. *It is an interesting fact that the height and duration of the fever constitute no prognostic criterion.* There is no specific curve of temperature, as the fall of the temperature may take place by lysis as well as by crisis. Marked remission of the temperature, perhaps accompanied by chills, or a persistently rising temperature for more than 3—4 days are absolutely suspicious as to the correctness of the diagnosis.

The pulse rate increases together with the rise of the temperature, but often considerably more than the corresponding temperature even in cases that take a non-paralytic course. A quite disproportionately high pulse rate is found especially in preparalytic cases with cyanosis and slight dyspnoea, restlessness or somnolence.

•**Poliomyelitic Meningitis.** During the season of poliomyelitis here in Copenhagen a good many patients have entered the hospital with clinical features that made the clinical diagnosis impracticable in the first days after the onset, so that the disease could be differentiated from the well-established forms of meningitis (in particular, tuberculous meningitis) only by chemical and bacteriological examinations of the spinal fluid and by the sedimentation test. The appearance of these patients bears the stamp of their meningitis; they are apathic and dull, complaining of violent diffuse headache; they look distressed with pain, the face is greyish pale, the cervical rigidity is pronounced, the spinal rigidity very marked, and KERNIG's sign is present. Like in other forms of meningitis, lumbar puncture shows a considerable increase of the pressure, and evacuation of 20—30 c.c. of spinal fluid will as a rule relieve considerably the headache and the cervical and spinal rigidity. Examination of the spinal fluid shows often

a marked pleiocytosis in which the polynuclear cells make up to 90 per cent. As the cell count falls off, however, the polynuclear cells are replaced by small mononuclears. Contrary to the findings in other forms of meningitis, the pleiocytosis in these cases is of relatively brief duration, and the cell count falls off to normal values in from 2 to 3 weeks after the onset. Yet, in one case the cell count kept increased for 5 months. The albumin and globulin values are normal at the onset, or increased but a little; often there is no marked increase of these values until 3—4 weeks after the onset when the rise of the cell count has subsided considerably. Transitory reflex disturbances are common phenomena, and this applies also to radicular symptoms with neuralgia and myalgia, not only early in the disease but also later on.

Differential Diagnosis.

Anybody working here with this disease in the last summer and fall will no doubt have experienced that it is difficult — and often impossible — to diagnose with certainty the mild or moderate sporadic cases of non-paralytic or »preparalytic» poliomyelitis. It is very important to make the diagnosis in the »preparalytic stage» — and, unfortunately, it is equally difficult to make the diagnosis unless meningism and signs of motor or sensory irritation be present and sufficiently pronounced. The mild and moderate cases give no symptom that is absolutely specific of poliomyelitic infection. Often, especially in cases of young children the diagnosis will be merely presumptive if there is no positive finding in the spinal fluid to support it. Moreover, as already mentioned, it happens often that the spinal fluid shows no pathological changes during the initial stage, and such changes may even fail to be demonstrable subsequently although some definite clinical symptoms make their appearance — a fact that has been established indisputably in the Haderslev epidemics.

During an epidemic the very frequent familial occurrence

of the disease is a strongly supporting factor in the recognition of the mild or moderate cases. In a large hospital for all sorts of epidemic diseases the diagnosis of poliomyelitis may be very difficult in mild or moderate cases. Here in the hospital we have often had great difficulties in differentiating the poliomyelitic infection in its earliest stage from such diseases as angina, influenza, pneumonia, and scarlet fever, besides non-poliomyelitic infections of the meninges and central nervous system proper.

It goes without the saying that the differential diagnosis between a case of *ordinary angina* plus rigidity of the back and a mild case of abortive poliomyelitis is impracticable unless the spinal rigidity is pronounced, or the patient has considerable trouble in swallowing, associated with patches of exudate in the fauces or swelling and tenderness of the tonsillar lymph glands. The faucial discomfort associated with poliomyelitis is always very slight, usually not accompanied by any pain in swallowing, and there is never any swelling or tenderness of the tonsillar lymph glands in these cases. There is a rule a sharply defined redness of the palatine arches and the tonsils, but seldom any noticeable swelling of the tonsils, and small, lacunar, pinhead-sized spots only in a very few per cent of the cases. Larger confluent patches of exudate, let alone ulcerations, speak decisively against poliomyelitis. Finally, it is to be kept in mind that a patient suffering from ordinary angina never complains of occipital headache or pain in the nape of the neck. Naturally, a positive finding in the spinal fluid will in many cases be enough to establish the diagnosis.

Like any other disease with high fever, *influenza* is often accompanied by spinal rigidity, besides retrobulbar tenderness and headache which is localized especially to the forehead, myalgia, myopathy, dedolations, and laryngeal or tracheal irritation, symptoms which are absent in the mild non-paralytic forms of poliomyelitis. But, naturally, it is considerably more difficult to ascertain these specific symptoms of influenza in children than in adults. Here the cytological examination of

Table 2. *Differential Diagnosis between »Polioomyelitis»*

Criteria	»Polioomyelitic meningitis»	Tuberculous meningitis
<i>Spinal fluid:</i> Appearance . . .	Clear or slightly turbid, opalescent.	Turbid, opalescent.
Bacteriologic exam.	Sterile.	T. B. demonstrable but seldom directly.
Cell count	Increased, about 500—2500/3. Polynuclears predominant in most cases; <i>subsiding rapidly</i> , in a few days.	Increased, 500—2500/3. In some cases, mostly in children, chiefly polynuclears to begin with; as a rule, mostly mononuclears; <i>persisting or increasing</i> .
Pressure	Moderate increase.	Increase.
Albumin and globulin values ¹ . .	Nearly always normal, or slightly increased, later, often increasing.	Nearly always considerable rise, increasing.
Sugar concentration ²	Normal or increased, 40—65 mg. % or > 65 mg. %.	Always lowered to < 40 mg. %, usually as low as < 30 mg. %.
<i>Blood.</i> Cytology	Slight neutrophile leucocytosis.	Inconstant neutrophile leucocytosis.
Sedimentation test ³	Normal or slightly increased. Seldom > 25 mm.	Increased, > 15 mm., most often > 25 mm.
Temperature . . .	Elevated, subsiding in 3—4 days.	Elevated, rising or persisting.
Pulse rate	Increased, often higher than corresponding to the tp.	Mostly low, in relation to the rise of the tp.

¹ Total protein test (BISGAARD's method). Globulin test: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.² HAGEDORN and NORMAN-JENSEN's method.³ WESTERGREN's method (mm. in 1 hour).

Meningitis and Other Forms of Meningitis*

Other bacterial forms of meningitis	Meningitis serosa encephalitica	Meningitis serosa symptomatica ⁴
Whitish, like thin milk, or more purulent.	Crystal-clear.	Crystal-clear.
Bacteria always present on direct exam., except sometimes meningococci.	Sterile.	Sterile.
Almost exclusively polynuclears; persisting or increasing.	Increased, mostly <50/3, seldom >100/3, subsiding slowly.	Increased, mostly < 50/3, seldom higher, subsiding slowly.
Considerable increase.	Seldom increased.	Sometimes moderately increased.
Nearly always increased.	Normal; increased only in severe cases.	Seldom increased.
Normal, increased or lowered.	Normal.	Normal or increased (> 65 mg. %), especially in high-febrile intoxication.
Pronounced neutrophile leucocytosis.	No change, as a rule.	Changes corresponding to nature of disease and degree of intoxicat.
Marked increase; seldom <25 mm.	Normal or slightly increased.	Mostly considerably increased.
Elevated, rising, persisting, or remittent.	Normal, or febrile for a short time.	Elevated, as a rule for a longer time than in poliomyelitis.
High.	Increased, corresponding to the tp.	Increased, corresponding to the tp.

⁴ Meningitis appearing as a concomitant or introductory affection symptomatic of bacterial intoxication.

the blood picture is also of differential-diagnostic value. Like typhoid fever, a typical case of uncomplicated influenza shows leucopenia (fasting white blood count $< 6,000$), neutropenia (a decrease in the number of polynuclear leucocytes to less than 60 %) and a shift of the blood picture to the left (varying in degree according to the severity of the infection). Here in the Blegdamshospital, in unquestionable cases of non-paralytic or paralytic poliomyelitis, we have always found in the acute stage a normal or increased number of white blood cells (from 6,000 to 15,000), neutrophilia with relative lymphopenia and most often a distinct shift of the blood picture to the left—findings that harmonize with those reported by most authors.¹

Intense spinal rigidity, as is well known, may be found also in the initial stage of *pneumonia* before there are any demonstrable auscultatory phenomena. Such cases, with high fever may then have a deceptive resemblance to severe pre-paralytic cases of poliomyelitis with congestion and cyanosis, sharply defined, paleness around the nose and mouth, and often associated with reflex disturbances and tremor. Of course, differential diagnostic points of particular importance in this respect are the presence of dyspnoea, cough, and stitches, besides the outcome of the sedimentation test and the demonstration of a toxic blood picture.

As pointed out above it may be very difficult to differentiate the »poliomyelitic meningitis» from other forms of meningitis (in particular, tuberculous meningitis), especially in the first days after the onset when for many reasons it is absolutely essential to establish the diagnosis with certainty. In a previous paper I have called attention to the differential diagnostic means that must never be omitted in doubtful cases. Here I shall present these criteria schematically, for the sake of easy survey, as given in Table 2.

¹ A thorough account of the blood picture in poliomyelitis will be given by Dr. P. PLUM in: *Ugeskrift for Læger* 1935 pag. 1012.

II. Epidemiology.

Before mentioning the epidemic in Haderslev County it will be appropriate to give a survey of the occurrence of poliomyelitis in Denmark in the preceding years (Table 3).

Table 3. *Occurrence of Poliomyelitis in Denmark, 1910—1934.*

Year	Number of cases	Year	Number of cases
1910	80	1923	76
1911	287	1924	152
1912	318	1925	113
1913	191	1926	61
1914	146	1927	34
1915	30	1928	86
1916	43	1929	164
1917	70	1930	79
1918	28	1931	30
1919	389	1932	73
1920	66	1933	354
1921	70	1934	4545
1922	59		

From Table 1 it will be noticed that in Denmark there is about every 4—5 years an accumulation of endemic poliomyelitis which often extends over more than one season, covering thus 4 successive seasons around 1912, 2 successive seasons in 1924—25, and also 2 successive seasons in 1928—29. Here it is to be emphasized that the statistics in the aforementioned seasons cover only the number of paralytic cases, as non-paralytic poliomyelitis was not observed with certainty in this country until 1933. At any rate, those relatively few cases of »benign serous meningitis» that were observed during the past years were not reported as instances of poliomyelitis. In the Blegdamshospital, the first case of benign serous meningitis was observed in 1920, and prior to 1933 there was recorded only a total of 29 such cases.

After 1929 there appeared only relatively few instances of poliomyelitis during the following three years, when in 1933 there was again a marked increase in the number of poliomyelitic patients; now, however, there was an accumulation of the cases localized to certain districts of the country, including not only paralytic cases but also relatively many non-paralytic cases with symptoms of meningeal irritation — something that is characteristic of an epidemic (the Skive-Holstebro epidemic in Viborg and Ringkøbing counties). This epidemical feature was even more pronounced in 1934 (as illustrated in Fig. 4). Until December there were reported a total of 4423 cases, but paralysis was observed only in about 650 of them (16 %), a striking and interesting contrast between the appearance of the disease in that year and, for example, in 1919, when there were reported 389 paralytic cases and no instance of non-paralytic poliomyelitis. Is it likely that the appearance of the disease at that time was really so different from its appearance last year? It is possible that some abortive cases with their influenza-like features may at that time have been diagnosed as influenza, inasmuch as there were numerous cases of influenza in 1919. But, the morbidity curve for influenza fell off all through the summer, and it had reached such a low level in the poliomyelitis season that abortive poliomyelitis was not very likely to be designated as influenza.

Table 4 gives a survey of the poliomyelitis morbidity in Copenhagen and in all the counties of the country for the last 15 years. It will be noticed that the Skive epidemic in Viborg county, the Faaborg epidemic in Svendborg county, and the epidemic in Haderslev county occurred in districts that had shown rather constantly a relatively high endemic morbidity percentage, and that the disease then spread to districts in which the morbidity was lower (Vejle county, Ribe county), conditions that appear incompatible with the assumption that the sporadic endemic occurrence of poliomyelitis in the past may have given rise to a widespread immunization against this disease.

Fig IV
 Poliomyelitis
 in
 Denmark
 1933-34.



Table 4. *Poliomyelitis Morbidity in Denmark in 1919-32, 1933 and 1934.*

Recorded separately for each county.

	Popu- lation	Population per sq. km.	No. of cases 1919-32	Morbidity per 100,000 1919-1932	No. of cases in 1933	No. of cases in 1934
All Denmark	3,500,000	82	1452	4.2	354	4545
<i>Zealand:</i>						
Copenhagen	592,000	—	183	3.3	27	161
Copenhagen County . . .	295,000	112	95	3.2	10	102
Frederiksborg Co.	113,000	57	57	5.0	2	32
Holbæk Co.	121,000	58	70	5.8	9	24
Sorø Co.	114,000	53	70	6.2	10	25
Præstø Co.	118,000	56	70	5.9	12	45
Bornholm Co.	45,000	45	66	14.4	0	15
Lolland-Falster Co. . . .	135,000	51	83	6.1	3	19
<i>Finen:</i>						
Svendborg Co.	146,000	65	88	6.0	2	540
Odense Co.	194,000	66	69	3.6	24	359
<i>Jutland:</i>						
Vejle Co.	165,000	46	65	3.9	13	802
Skanderborg Co.	110,000	—	43	3.9	8	86
Aarhus Co.	139,000	47	52	3.7	7	57
Randers Co.	147,000	42	67	4.7	0	39
Aalborg	179,000	39	43	2.4	6	11
Hjørring Co.	147,000	40	77	5.2	1	31
Thisted Co.	83,000	37	23	2.7	1	18
Viborg	140,000	37	79	5.7	134	89
Ringkøbing Co.	157,000	26	79	2.6	63	214
Ribe Co.	138,000	33	39	3.4	11	807
Haderslev Co.	58,700	31	47	6.3	0	747
Aabenraa Co.	38,500	39	3	0.8	0	106
Sønderborg Co.	40,000	65	6	1.5	0	94
Tønder Co.	38,000	23	20	5.3	1	41

At the same time as the disease appeared in epidemics in some parts of the country there was also an almost universal endemic accumulation of cases all over the country.

Haderslev County covers 1368 square km., and its population amounts to 56,225; of this total number 13,596 persons live in its only town of any size, Haderslev, the county seat. In this county there are but a very few creeks (all small ones) and one little lake. There are practically no bogs or sumpy districts, especially not in those parts of the county where the epidemic prevailed. On the other hand almost every village has its pool of stagnant water. Every farm, even the smallest cottage has its own water supply; but the larger villages along the railroads have each a municipal water supply. A good deal raw milk is usually consumed on the farms, but most of the milk goes to cooperative dairies where it is pooled and centrifuged for production of butter, and from which the centrifuged milk is again distributed to the respective farms. The eastern districts of the county are the more fertile and more densely populated, with 2—3 hired men and girls on the farms; the western districts are less fertile, the farms are smaller, and the population is more scattered. Naturally the communication among the inhabitants is more lively in the eastern districts, where one or several persons from each farm as a rule go to the county seat or railway-station villages at least once a week. The more important means of intercommunication in these districts are motor cars and busses, besides bicycles. Farming and dairying constitute the all-predominating branch of industry in this county, factories being found only in the county seat and a few railroad towns.

In 1934, three cases of poliomyelitis were observed in Haderslev county as early as in the month of March, but the epidemic proper did not commence until about July 20th (see Fig. 1 and 2). From that date to November 30th a total of 730 patients were under treatment for poliomyelitis in the Haderslev County Hospital and in the temporary epidemic hospital. In view of the fact that in this total number of

cases paralysis developed only in 27, it is obvious that the diagnosis of the disease and hence the decision about hospitalization of the numerous mild non-paralytic cases will naturally be to some extent a matter of the physician's judgment, so that the total number of cases can only be approximately correct; yet, it gives undoubtedly merely a minimal number. A great majority of the physicians took the presence of spinal rigidity as a decisive criterion in general for hospitalization of the patients; with a mere suggestion or complete absence of this symptom, the patients were allowed to stay at home even though other children in the same families had entered the hospital shortly before with more typical symptoms.

Those patients which the physicians have treated at home were designated as »poliomyelitis-like» cases, *i. e.*, suggestive of poliomyelitis. The total number of such cases made about 600. There can be no doubt, I think, that practically all of these patients were infected with the virus of poliomyelitis. Many of these patients gave a family history of relatives who had been hospitalized shortly before with a more pronounced clinical picture of the disease. Many physicians have reported such cases with »1-day fever» or catarrhal symptoms associated with fever, that is, symptoms corresponding to Group I in the schema above. Somebody might perhaps claim that these patients were most likely suffering from influenza. But, I wish to point out that there were no characteristic symptoms of influenza in these cases, and that the duration of the disease was all too short for influenza proper; finally, it is to be kept in mind that influenza is very rare in the hot and dry months of July and August.

The aforementioned 3 cases of poliomyelitis that were observed in the month of March occurred in the closely populated station-village of Vojens. The epidemic proper started in this little town too, where from it spread to the north to the parishes of Stepping, Sommersted, Skodborg and Lintrup, and to the south and southeast over the town of Haderslev to the small peninsular of Point Haderslev and to the island of Aarö.

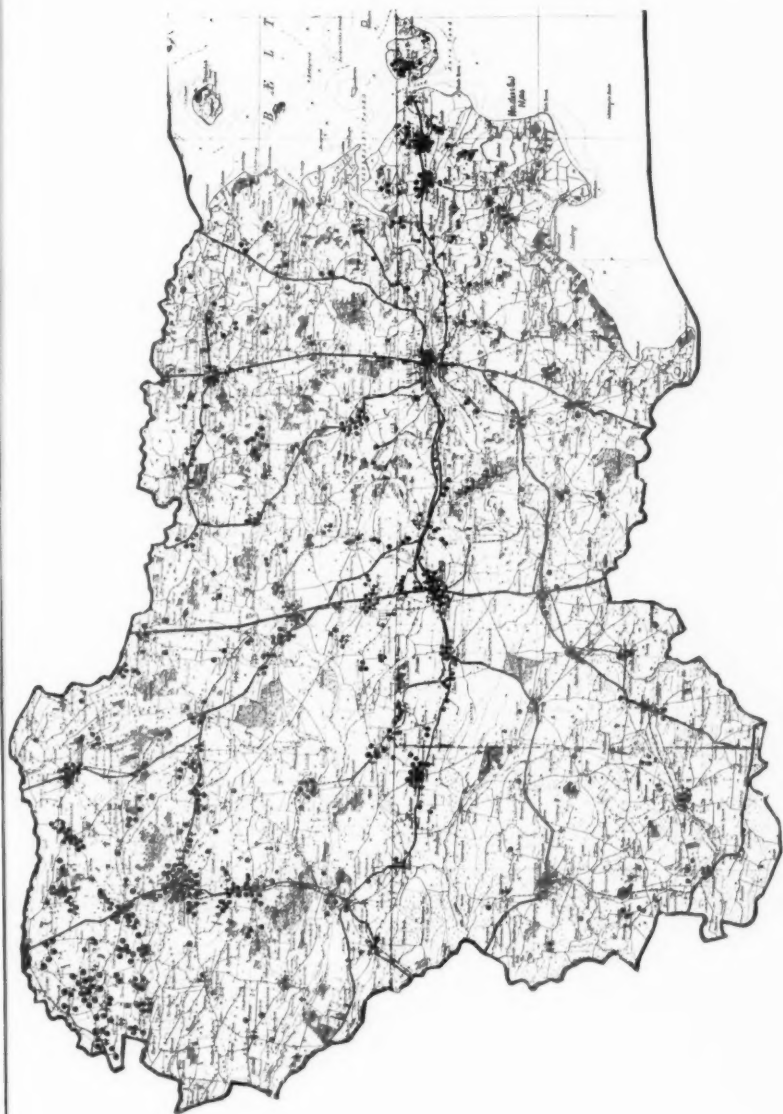


Fig. 1. Haderslev County.
● = unquestionable, recorded, cases of poliomyelitis.
+ = poliomyelitis-like cases.

Even though many of the cases are scattered widely over the county, a chronological account of the epidemic as it appeared in each parish of the county shows a gradual extension of the epidemic, first to the northwestern parishes, then to the eastern and southeastern, and finally, to the southern parishes. Thus the epidemic did not cover the entire county at once, but »went» from one locality to another; at the time it subsided in one village or parish, it flared up strongly in some other part of the county.

On the basis of data obtained from hospitalized patients and their relatives and from the information which the physicians in this county have been kind enough to furnish me, marking down their private cases on the county map, I have been able to localize the patients geographically quite exactly as to the villages, farms, roads, etc. On the map (Fig. 1), ● designates an unquestionable case of poliomyelitis, hospitalized or treated at home, non-paralytic or paralytic; + designates »poliomyelitis-like» cases, chiefly children in the same families as well established cases.

There are cases scattered all over the county and in every parish, but the frequency of the cases is greater in the middle, northern and northwestern part of the county, being particularly great in one parish in the northwestern part of the county. It is hardly an accidental matter that the northern part of the county was hit the hardest. Indeed, the epidemic »moved» northwards to Ribe and Vejle counties. *It is quite conspicuous on the map that the cases are often concentrated in particular at fair-sized villages and station town, besides along the highroads, that is, at localities with lively traffic and close intercourse between farmers and tradesmen.* It will further be noticed that the map shows some »spots» in the middle of the county where cases of poliomyelitis are absent altogether or very scarce even though people are living here too, and there are schools too. But these localities are on an average populated but sparsely, and they are a long distance from the main highroad and railways. The question then arises: Have there been no cases of the disease in these localities?

Or, have possibly the patients failed to seek medical advice? By questionnaires to all the schools in the county, about the morbidity among the school children, besides by asking the people living in these parts, I have been able to establish the fact that some parishes were actually free from any disease that might remind of poliomyelitis. So, even though isolated and sparsely populated localities are surrounded by villages and towns in which cases of poliomyelitis are encountered, it is by no means a sure thing they will be invaded by the epidemic — as one would perhaps have presumed.

Looked upon as a whole, this epidemic was a rural epidemic — there being only 96 cases in the town of Haderslev — prevailing chiefly in the northern and northwestern part of the county, with the cases accumulating in particular at sites of relatively dense population and along the highroads. Isolated localities are often missed by the epidemic, or hit at a late point of time, presumably because the possibility or frequency of contact with carriers or patients is less in these districts. The greater percental morbidity in the larger and more town-like villages is evident from Table 5.

Table 5. *Morbidity in Urban and Rural Communities, calculated for Hospitalized Patients with Poliomyelitis.*

	Popula- tion	No. of cases	Rate in %
All Haderslev County	56,225	730	1.25
Haderslev town	13,596	96	0.71
Villages of townish type in rural districts (Gram, Christiansfeld, Vojens, Skodborg, Rødding, Tøftlund + their vicinities) . .	4,640	114	2.46
Rest of rural districts	37,989	520	1.37

I shall not here enter into a lengthy discussion of the theory about contact-drop infection with poliomyelitic virus. A great deal may be said against the theory about the spreading of the infection in such a manner; yet, the demon-

stration of the virus not only in patients but also in apparently healthy persons (carriers) in the surroundings of the patients, together with the findings and experiences gathered in the last epidemics, especially the Skive epidemic (Baastrup) and in particular the epidemiologically interesting epidemic at Sukkertoppen, Greenland (Hrolv), furnish weighty evidence in favour of the view of direct transmission of the infection from person to person. *Still, there can be no doubt that the transmission of poliomyelitis is dependent upon special conditions.* Among these conditions, the following two have been emphasized in particular: 1) a particular sensitivity of certain individuals to the infection; 2) a brief period of infectivity in the patients, limited perhaps to the latter part of the incubation period or the beginning of the febrile catarrhal stage, possibly an even shorter stage of contagiousness than is found, for instance, in measles. To these two conditions, I think, may be added *a rapid development of resistance (immunity) in most persons at the slightest contact with the virus.*

Naturally it is very difficult, if not impossible, to give a detailed and fully reliable account of the spreading of the infection in such a widespread and explosive epidemic, especially as to its very earliest beginning. As already mentioned, poliomyelitis is an endemic disease in Haderslev County; and it has proved impossible to follow the progress of the epidemic in the closely populated village of Vojens where it first broke out. It is practicable, however, in a few isolated villages to track a number of cases in which the spreading of the disease may be traced with a fair degree of certainty, or give a few groups of apparently connected cases.

a. Cases in the Villages of Kolstrup, Højrup and Stepping

(in the parish of Stepping. Early in the epidemic.)

It cannot be demonstrated conclusively how the disease entered this parish, but the Skovrup family had 10 days before the outbreak been in another part of the county where poliomyelitis broke out shortly after.

No. 1. Ill on July 21. Edith Sk., aged 10 years, Kolstrup, daughter of *roadman*. (Cells: 300/3. No paralysis).

No. 2. Ill on Aug. 2. Hans H., aged 10 years, Kolstrup, son of *mason*. (Cells: 15/3. No paralysis). No. 1 and 2 are playmates, Opposite neighbours.

No. 3. Ill on Aug. 4. Peter Sk., aged 8 years, Kolstrup. (Cells: 2300/3. No paralysis). He is a brother of No. 1.

No. 4. Ill on Aug. 21. Marius R., aged 10 years, Höjrup, son of *roadman*. (Cells: 2100/3. No paralysis). He returned to his home on Aug. 11, from a district free from poliomyelitis. Thus his exposure to the infection at home falls within a period of 10 days. His father, a *roadman*, works daily together with the father of No. 1 and 3. On the other hand, the children of these two men have positively not been in contact with each other.

No. 5. Ill on Aug. 22. Anna Kl., aged 10 years, Höjrup, daughter of *labourer*. (Cells: 19/3. No paralysis). No. 4 and 5 are playmates.

No. 6. Ill on Aug. 27. Hans S., aged 8 years, Höjrup, son of *roadman*. (Cells: 15/3. No paralysis). He is a playmate of No. 4 and 5.

No. 7. Ill on Aug. 31. Martin Chr., aged 3 years, Stepping, son of *carter*. (Cells: < 9/3. No paralysis). He has not been in direct contact with the above-mentioned children, but his father has hauled road material to the place where the fathers of No. 1, 3 and 4 are working.

No. 8. Ill on Sept. 6. Petra K.-H., aged 4 years, Kolstrup, daughter of *farmer*. (Cells: 13/3. No paralysis).

No. 9. Ill on Sept. 9. Kaj K.-H., aged 2 years, Kolstrup, brother of No. 8. (Cells: < 9/3. No paralysis). Neither No. 8 and No. 9, nor their relatives, have been in contact with the above-mentioned children or their relatives; 3 days before the onset, however, No. 8 went to Haderslev with her mother, by motorbus, the only time she or her brother were outside the farm, while the disease was present in the village.

No. 10. Ill on Sept. 12. Agnes Chr., aged 19 years, Höjrup, servant. (Cells: < 9/3. No paralysis). No demonstrable contact between this patient and the children above.

In addition to these cases there were 2 »poliomyelitis-like« cases in this parish. On September 12, however, the epidemic ceased in the above-mentioned villages in spite of the fact that it was far from having reached its climax in the surrounding parishes.

The population of the above-mentioned villages is about 1000, and, all of them must have been resistant or immune to poliomyelitis after September 12, as many of them kept being exposed to the infection more or less regularly outside their immediate vicinity. On the other hand, American authors have in some investigations found only about 20 per cent of the rural population to be immune to this infection. In the present case with a scattered and scarce population in a rather isolated district, it is perhaps conceivable that the percentage of preexisting immunity may have been less than reported by American authors, *i. e.*, that a fairly large percentage of the 1000 inhabitants have actually acquired immunity to the disease within a period of about 2 months. *But this possibility implies that poliomyelitis must be extraordinarily contagious.* — It may be accidental, but it is a striking fact, as is also evident from the Kolstrup cases above (Group *a*), that the epidemic, to begin with, involved chiefly children of fathers working in direct contact with earth and road material.

It will be noticed too that in the little epidemic above (Group *a*) the number of cells in the spinal fluid was considerably greater in the first cases than in the last ones; in keeping with this, the last cases were clinically much lighter than the first ones.

b. Cases in Starup parish (villages of Brorsbøl, Vandling, Lunding).

(In the beginning of the epidemic).

There had been no contact between the following cases and the cases in Vojens, Kolstrup, etc. The only chance of transmission of the infection was through visits of the county seat.

No. 1. Ill on Aug. 7. Hans E., aged 2 years, Brorsbøl, son of labourer. (+ Paralysis).

No. 2. Ill on Aug. 7. Andrea Chr., aged 4 years, Vandling, daughter of labourer. (+ Paralysis). She visited No. 1 on Aug. 5 (incubation time of 2—3 days?). Sibs of No. 1 and No. 2 attend the same school.

No. 3. Ill on Aug. 11. Ellen N., aged 12 years, Lunding,

daughter of farmer. (+ Paralysis). The farmhand (No. 5) had visited his foster-brother, No. 1, on Aug. 8. (Incubation time of 3 days?). No. 3 does not attend the same school as the sibs of No. 1 and 2.

No. 4. Ill on Aug. 13. Maren N., aged 5 years, sister of No. 3. She was taken ill with the same symptoms and the same time as No. 3, but she had no paralysis, and was not hospitalized.

No. 5. Ill on Sept. 12. Hans Chr., aged 23 years, Lunding farmhand at the home of No. 3, and foster-brother of No. 1. (+ Paralysis). He did not take ill until about 5 weeks after No. 1, and 4 weeks after No. 3.

No manifest signs of illness in the sibs and other relatives of the patients here mentioned.

c. Cases in the small village of Farris.

(In the beginning of the epidemic).

No contact between the children in this group and the patients in the two preceding groups. There was a possibility of infection through the parents, however, who visited Vojens not infrequently.

No. 1. Ill on Aug. 21. Anna A., aged 13 years, daughter of railway labourer. (Cells: < 9/3. No paralysis).

No. 2. Ill on Aug. 29. Tove W., aged 12 years, daughter of farmer. (Cells: 15/3. No paralysis). At school, she was sitting next to No. 1.

No. 3. Ill on Sept. 1. Bine P., aged 2½ years, daughter of farmer. (Cells: 232/3. No paralysis). No. 1 had been in the home of this patient on Aug. 20. A foster-brother of No. 3 became ill on Aug. 27, with fever, vomiting and headache; but he was well the next day, and hence the doctor was not called. Obviously, then, there was an intermediate link between No. 1 and No. 3.

No. 4. Ill on Sept. 10. Jörgen U., aged 8 years, son of shopkeeper. He had mild catarrhal phenomena, no paralysis, and he was not hospitalized. He is a brother of No. 6. He is opposite neighbour and playmate of No. 1; when he became ill, however, No. 1 had already stayed in the hospital for 17—18 days.

No. 5. Ill on Sept. 27. Jens J., aged 3 years, son of farmer. (Cells: 120/3. + Paralysis). He is a foster-brother of No. 1. He broke his arm on Aug. 22 and was admitted to the surgical department of the Haderslev County Hospital (this de-

partment is in the opposite end of the town, and well isolated from the poliomyelitic wards). Thus, he was temporarily away from his home and relatives, among whom his foster-sister (No. 1), as mentioned became ill on Aug. 21 and was hospitalized two days later. No. 1 returned home on Sept. 17; her little foster-brother (No. 5) returned home from the county hospital on Sept. 25, and became ill on Sept. 27. Two days later he had complete paralysis of the right arm. (Incubation time: 2 days, perhaps 38 days).

No. 6. Ill on Nov. 16. Sophus U., aged 4 years, son of shopkeeper, brother of No. 4. (Cells: 283/3. No paralysis). This case is remarkably late as compared to that of his brother and the other patients in this group.

No manifest signs of illness in the sibs and other relatives of the patients here mentioned.

d. Cases in Oksenvad, a village of scattered habitation.

(In the beginning of the epidemic).

No contact between the patients of this group and the children above.

In the two adjacent villages of Oksenvad and Mølby there occurred a total of 14 manifest cases, including 11 school children. The Mølby children go to school in Oksenvad. The cases were distributed evenly over the two forms. Prior to Sept. 3, there was no instance of poliomyelitis in Mølby-Oksenvad. The disease may have entered Oksenvad either indirectly in this way, that the father of No. 1, 3, and 4 had carried it home when, on Aug. 21, he walked home from the county seat together with a man who had just brought his sick child to the poliomyelitis hospital; or the disease may have been brought home by the parents of the same three children when they took part in a harvest feast on Aug. 28 in Mølby where they met relatives of patients in that town. Finally, as seems the most probable, the children may have contracted the disease at school, where No. 1 was a class-mate of the first patient in Mølby.

No. 1. Ill on Sept. 8. Martin M., aged 11 years, son of farmer. (Cells: 14/3. No paralysis).

No. 2. Ill on Sept. 10. Karl Th., aged 10 years, son of farmer. »Poliomyelitis-like» case, not hospitalized.

No. 3. Ill on Sept. 19. Gertrud M., aged 6 years, sister of No. 1. (Cells: < 9/3. No paralysis). Her brother (No. 1) had been in the hospital 11 days, when this patient became ill. (Incubation period: 11 days?)

No. 4. Ill on Sept. 10. Karen M., aged 13 years, sister of No. 1 and No. 3. (Cells: 316/3. No paralysis). Her brother (No. 1) returned from the hospital on Sept. 25; as far as the point of time is concerned, she is thus rather far away from No. 3 (20 days) and No. 1 (15 days). But, perhaps No. 4 was infected already about Sept. 8, when she was in contact with No. 1; this would mean a »latent period» of about 32 days before the disease was manifest in her case. This case is interesting as it illustrates the difficulty of ascertaining the incubation period. As will be pointed out later, a latent period of such a long time is a rare phenomenon among infected children belonging to the same family. There was one more child in the family, who was not ill at all.

No. 5. Ill on Oct. 12. Hans N., aged 10 years, son of farmer. (Cells: < 9/3. No paralysis). He is a playmate of No. 4.

No. 6. Ill on Oct. 19. Petra N., aged 13 years, a sister of No. 5. (Cells: 34/3. No paralysis). *In addition, there were at the same time 4 poliomyelitis-like cases among the other children of this family.*

No. 7. Ill on Oct. 24. Irene F., aged 3 years, daughter of farmer. (Cells: 57/3. No paralysis). The mother of this patient is a maternal aunt of No. 5 and No. 6. No. 7 had visited the home of No. 5 and 6 a day or two before she became ill.

e. Cases in Kraftmose.

Kraftmose is a little village, comprising 4 farms with a total of 17 inhabitants, 7 of whom are children. The location of this town is extraordinarily isolated, its narrow roads being almost impassable. Here the epidemic made its appearance very late, about 2½ months after its outbreak in Vojens, which is only a short distance from this village.

No. 1. Ill on Oct. 15. Girl, aged 2 years, daughter of farmer, sister of No. 2 and 3. She became ill, with fever, 2 days before her brother (No. 2); not hospitalized.

No. 2. Ill on Oct. 17. Hans F., aged 7 years, brother of No. 1 and No. 3. (Cells: 13/3. No paralysis).

No. 3. Ill on Oct. 18. Marie F., aged 5 years. (Cells: < 9/3. No paralysis). She is a sister of No. 1 and 2. One more child in this family slept in the same room as the other three but was not ill at all. The infection may have been brought to this village by the postman whose daughter (Pol. No. 640), living in the adjacent parish was admitted to the hospital a few days before with a severe degree of poliomyelitis. The father of these three children, however, had visited a farm in the adjacent parish on Oct. 1, and here he had met a patient in the incubation stage. Possibly the children may have contracted the infection in the school which had been opened again in October. The school is located in the adjacent parish, and 11 pupils of that school had been ill with poliomyelitis.

No. 4. Ill on Oct. 23. Maren J., aged 9 years, daughter of farmer. (Cells: 17/3. No paralysis). She had visited No. 1, 2 and 3 on Oct. 18.

No. 5. Ill on Nov. 29. Jeppe L., aged 12 years, son of farmer. He had typical symptoms, but was not hospitalized on account of the parents' objection. No. 4 came home from the hospital on Nov. 20. Two days later, No. 5 visited No. 4. (Return transmission?).

Of the 7 children in this village, then, 5 were manifestly ill. No adult showed any sign of the disease.

As an essential argument against the contagiousness of poliomyelitis, it has been emphasized again and again that the disease rarely appears as a family infection involving several children in the same family or several members of the same household. It is therefore an interesting fact that in no previous epidemic of poliomyelitis, as far as I know, has it been practicable to demonstrate so many familial cases as observed in the epidemics in this country.

The rôle played by family infection in the epidemic in Haderslev county is evident from Table 6.

Table 6. *Number of Familial Cases (Infection of Sibs or of Parents + Children).*

60	familial groups of 2	patients	=	120	cases
10	»	» 3 »	=	30	»
5	»	» 4 »	=	20	»
1	»	» 6 »	=	6	»

Total 78 familial groups with altogether 176 cases

Number of Household Infections of Servants:

5 groups of 2 patients; 1 group of 3; and 1 group of 4 pts.

In addition: several household infections involving some children and servants at the same time.

Thus about 23 per cent of all the cases occurred in family infections, and as nearly all of them were children, about 36 per cent of the total number of hospitalized children were cases of family infection. As these figures apply to the hospitalized children alone, they give merely a minimal number. If it were practicable to gather all the »poliomyelitis-like» cases which happened indeed most frequently among the sibs of the hospitalized patients, the figures for the per cental frequency of familial cases would be much greater.

The familial cases were made up chiefly by infection of sibs, but there were also instances in which one of the children plus both parents or only one parent were attacked. As a rule the child was taken ill before the adult, but also the reverse was seen now and then. In several instances only the mother or the father was ill while none of the children showed the least sign of manifest disease.

Tables 7 and 8 give the intervals between the onset in a number of cases involving sibs or servants of the same household — instances in which the patients had been in contact with each other prior to the onset of the disease. In such instances, it goes without the saying, the time of the appearance of the symptoms may be established only approximately; this applies in particular to the cases in which the time interval is less than 24 hours, especially when the symptoms are slight to

Table 7. *Interval between the Onset in the 1st and 2nd Cases in Household Infections (Sibs and Servants).*

Days between onset	No. of groups of 2 cases	
0	11	83 %
1	20	
2	5	
3	12	
4	8	
5	8	
6	0	17 %
7	0	
8	3	
9	2	
10	0	
11	2	
12	1	
13	2	
14	1	
15	0	
16	0	
17	0	
18	1	
ca. 90	1	

Table 8. *Interval between Onset in Family and Servant Infections with more than 2 Cases in each Group.*

Number of days respectively between Case 1 and 2, Case 2 and 3, Case 3 and 4, Case 4 and 5, Case 5 and 6, Case 1 and last case (in parenthesis).

Groups of
3 patients: 9, 11, (20) — 1, 0, (1) — 5, 18, (23) — 2, 0, (2) — 1, 1, (2) —
1, 0, (1) — 1, 6, (7) — 2, 1, (3) — 2, 1, (3) — 11, 20, (31) —
2, 1, (3) — 1, 64, (65).

Groups of
4 patients: 1, 4, 8, (13) — 0, 0, 1, (2) — 12, 2, 0, (14) — 0, 0, 1, (1) —
3, 3, 2, (8).

Group of
6 patients: 3, 3, 1, 0, 3, (10).

begin with. Thus when two sibs become ill at an interval of one day, and the history of the first patient says definitely that »suddenly he became ill in morning, with vomiting», whereas it says of the other patient that »he was perhaps a little tired in the evening of the same day the first one became ill, but he did not complain of severe occipital headache until next morning», it is indeed a matter of personal judgment whether the two patients are to be put down as taken ill on the same day or at an interval of one day. As will be noticed in Table 7, there were 11 groups of 2 patients who became ill within 24 hours, or at about the same time, while in 20 groups of 2 patients the disease appeared in the second case after an interval of about 24 hours. On the other hand, there are strikingly few instances in which the interval was 2 days, while there are many more groups in which the interval was 3—5 days. Then there are relatively few groups in which the interval between the first case and the second was more than 5 days. *So in these groups, coincident or almost coincident onset in the two cases is the most frequent, besides an interval of 3—5 days.* With an interval of one day or less it seems most reasonable to assume that both children have been exposed at the same time to the same source of infection; with an interval of 3—5 days, No. 1 may have transmitted the infection to No. 2, so that, in these instances, *3—5 days might be taken as the most frequent incubation period.*

Even though the familial element may thus be said to have been a fairly conspicuous factor in this epidemic it is yet rather slight in comparison with the findings in other infectious diseases that are recognized to be transmitted by contact and drop infection. In comparison with measles, diphtheria, and scarlet fever, however, poliomyelitis presents some interesting epidemiological features in which it differs from the diseases mentioned: *It is practically only during epidemics that poliomyelitis occurs in more than one case within the same family. When several members of the family are attacked, they are undoubtedly in most instances infected from the outside, as the infection usually makes its appearance in a*

*family in such a manner that the attacked persons become ill at once or within the first 5 days.*¹ This behaviour is in contrast to the findings in the aforementioned contact-drop infections in which the interfamilial transmission plays as a rule a more important rôle, so that the infection in most instances persists in the family for a longer period than is the case in poliomyelitis.²

How, then, are we to explain the long latent period between the manifestation of the disease in several familial cases? For in the groups of 2 cases there are in some instances from 8 to 90 days between the onset; and in the groups of 3—4—6 cases in a household there are up to 65 days between the first case and the last. These long intervals cannot be explained as due to absence of contact. The information obtained about these cases has shown that these children were actually exposed to the infection at the time the first cases made their appearance, the long latent period might conceivably be explained as a prolonged incubation period brought about by attenuation of the infection, possibly by smaller doses of the infecting virus, or by an increase in the resistance of the persons attacked, owing to a certain degree of immunity that might have been present beforehand or developed rapidly during the epidemic.

Considering how rapidly a greater population may be immunized during poliomyelitis epidemics it seems reasonable to assume that a certain degree of immunity may be acquired within a very brief period, perhaps within a few days, by persons in contact with the early cases. If so, it would seem reasonable too to expect that the late familial cases would take a milder course than the first ones. The present epidemic was on the whole of a mild character, however, and the com-

¹ The same statement is made by LAVINDER, FREEMAN & FROST, who found that 70.2 % of 387 subsequent familial cases made their appearance within 5 days after the first case (cit. from WEEKS WELLS, M.: "Poliomyelitis".)

² Similar features are mentioned by AYCOCK & EATON (cit. from WEEKS WELLS, M.: "Poliomyelitis".)

paratively small material of late familial cases does not present any definitely demonstrable and general clinical difference between the first and the subsequent familial cases, as paralysis was observed only in two family groups. Yet, if it be warrantable to take the cell count in the spinal fluid as an indicator, it can be said at any rate that the cell count was often somewhat lower in the later cases, or that these cases did not show any increase in the cell count until relatively late.

To illustrate this point I may tabulate these particular findings in 3 instances of familial infection, involving three groups of 2, 3, and 6 sibs, respectively:

	Day of onset	Cell count	Paralysis	No. of puncture on day of illness.
Family A:				
<i>Sib No. 1 . . .</i>	Oct. 21	28/3	+	1st puncture, on 2nd day of illness
<i>Sib No. 2 . . .</i>	Jan. 18	38/3	0	2nd puncture, on 7th day of illness
Family B:				
<i>Sib No. 1 . . .</i>	Sept. 2	192/3	+	1st puncture, on 4th day of illness
<i>Sib No. 2 . . .</i>	Sept. 11	280/3	0	1st puncture, on 3rd day of illness
<i>Sib No. 3 . . .</i>	Sept. 22	12/3	0	2nd puncture, on 9th day of illness
Family C:				
<i>Sib No. 1 . . .</i>	Sept. 17	20/3	0	
<i>Sib No. 2 . . .</i>	Sept. 20	16/3	0	
<i>Sib No. 3 . . .</i>	Sept. 23	13/3	0	
<i>Sib No. 4 . . .</i>	Sept. 24	35/3	0	
<i>Sib No. 5 . . .</i>	Sept. 24	<9/3	0	
<i>Sib No. 6 . . .</i>	Sept. 27	<9/3	0	

If, on the other hand, we consider the course of the epidemic in a limited district or among a group of persons living in an isolated place, we find that the cases occurring in the first days of the epidemic are often considerably more serious

in their clinical aspects than are the later cases in the same district. Besides, the various villages or districts show on an average some tendency of the cases to accumulate in the beginning of the epidemic.

On the islands of *Aarö*, off Point Haderslev, with its 306 inhabitants, about 7 per cent of the population was attacked by poliomyelitis, including the familial cases of »poliomyelitis-like» illness, which were not hospitalized. Here the epidemic took the following course:

Date of onset	Case No.	Cell count	Paralysis
Sept. 2	I	136/3	0
" 2	II	192/3	++
" 5	III	12/3	0
" 7	IV		<i>Resp. paralysis, fatal</i>
" 8	V	Pol.-like	Not hospitalized
" 9	VI	10/3	0
" 11	VII	280/3	0
" 11	VIII	13/3	0
" 11	IX	Pol.-like	Not hospitalized
" 11	X	< 9/3	0
" 18	XI	< 9/3	0
" 18	XII	Pol.-like	Not hospitalized
" 22	XIII	12/3	0
" 26	XIV	Pol.-like	Not hospitalized
" 26	XV	22/3	0
" 26	XVI	16/3	0
Oct. 5	XVII	Pol.-like	Not hospitalized
" 13	XVIII	< 9/3	0
" 18	XIX	Pol.-like	Not hospitalized
" 18	XX		
" 18	XXI		

In the village of *Skodborg*, 1,2 per cent of its 1549 inhabitants were attacked by the disease, with manifest symp-

toms, and they were all hospitalized. Here the epidemic took the following course:

Date of onset	Case No.	Cell count	Paralysis
Aug. 20	I	—	<i>Resp. paralysis, fatal</i>
" 23	II	383/3	0
" 25	III	66/3	0
" 29	IV	10/3	0
" 30	V	184/3	0
" 31	VI	60/3	0
" 31	VII	280/3	0
Sept. 2	VIII	23/3	0
" 6	IX	28/3	0
" 6	X	160/3	0
" 6	XI	13/3	0
" 7	XII	12/3	0
" 9	XIII	< 9/3	0
" 16	XIV	< 9/3	0
" 17	XV	11/3	0
" 20	XVI	< 9/3	0
" 23	XVII	< 9/3	0
Oct. 15	XVIII	< 9/3	0
Nov. 8	XIX	12/3	0

In the village of *Vojens*, 2.8 per cent of its 935 inhabitants were attacked with manifest symptoms, and they were all hospitalized. Here the epidemic took the following course:

Date of onset	Case No.	Cell count	Paralysis
July 15	I	76/3	++
Aug. 16	II	20/3	0
" 19	III	15/3	0
" 19	IV	80/3	0
" 22	V	82/3	0
" 28	VI	42/3	0

Date of onset	Case No.	Cell count	Paralysis
Sept. 1	VII	11/3	0
" 2	VIII	59/3	0
" 5	IX	908/3	0
" 10	X	96/3	0
" 10	XI	20/3	0
" 12	XII	18/3	0
" 13	XIII	18/3	0
" 13	XIV	< 9/3	0
" 14	XV	42/3	0
" 15	XVI	< 9/3	0
" 15	XVII	< 9/3	0
" 15	XVIII	< 9/3	0
" 15	XIX	< 9/3	0
" 16	XX	20/3	0
" 17	XXI	< 9/3	0
" 17	XXII	< 9/3	0
" 18	XXIII	11/3	0
" 20	XXIV	< 9/3	0
" 20	XXV	< 9/3	0
" 21	XXVI	18/3	0

The epidemic sets in everywhere with cases in which we find paralysis and a great number of cells in the spinal fluid, and it subsides and ceases with clinically mild cases showing insignificant or no changes in the spinal fluid. The more remote the village or district, the more serious appears to be the course of the epidemic. Similar conditions as illustrated in the small groups above were observed also in the epidemic at Sukkertoppen, Greenland (Hrolv), only that the cases in Greenland were on the whole more severe and the epidemic more easy to survey on account of the more primitive conditions in Greenland. This amelioration of the clinical aspects of the epidemic in the various localities applies to the general

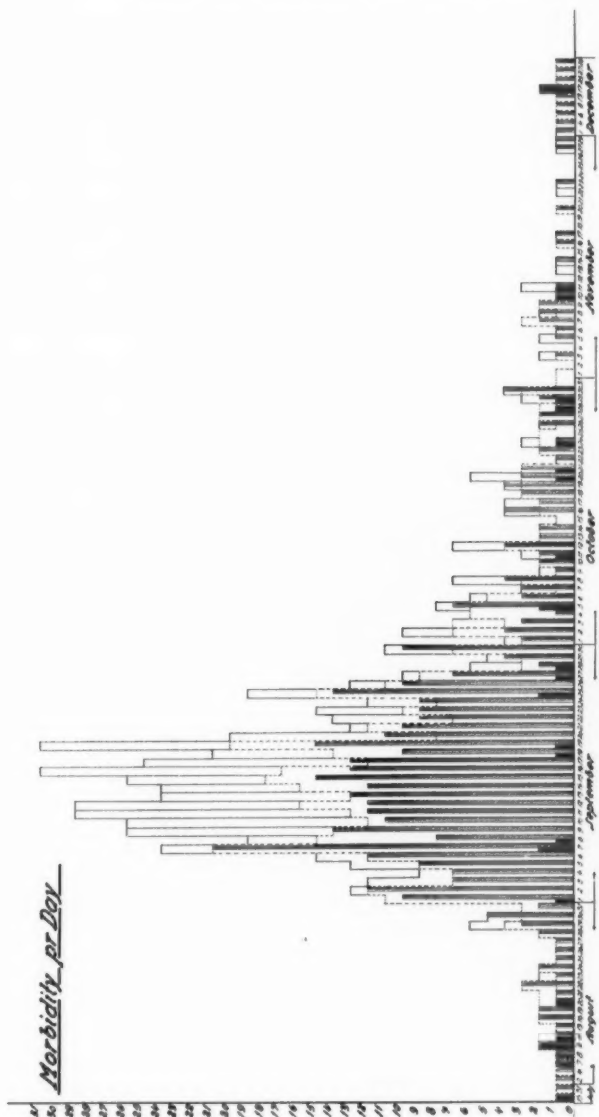


Fig. 2. Graphical presentation of the morbidity of poliomyelitis during the epidemic in Haderslev County, calculated for the hospitalized patients. The *upper limit* of each column gives the total morbidity per day; the *dotted line* gives the number of hospitalized patients. The *hatched column* gives the number of cases with pleiocytosis; the *black column* gives the number of cases with paralysis.

course of the whole epidemic too, as illustrated graphically in Fig. 2.

As will be noticed in Fig. 2, the epidemic began with a few severe paralytic cases, the total number of cases per day keeping at a low level until August 29 when the epidemic began to increase abruptly; then it kept at a high level until September 19, whereafter it fell off just as abruptly, and then it subsided completely in the next month or so. The curve illustrates very plainly the unusually explosive character of the epidemic that would have been even more pronounced if it had been practicable with a fair degree of certainty to plot down the numerous non-hospitalized cases on the top of the curve. To begin with the epidemic involved almost exclusively children; at its height there were almost as many adult patients as children; in its last stage it involved again more children than adults. To begin with, all or nearly all the cases showed pleiocytosis, and this condition could almost always be demonstrated very early in the individual cases, and it was more pronounced than later on. At the height of the epidemic there was a striking decrease in the percental number of cases with pleiocytosis, and the increase of the cell count was less pronounced and not demonstrable in the individual cases until later in the course of the disease. After the culmination of the epidemic, cases with pleiocytosis were again relatively frequent. Thus the infection is more severe in the beginning of the epidemic, very mild at the height of the epidemic, and then again more severe. It is surprising, indeed, just at the height of the epidemic to find so few cases with paralysis. From about September 7 to September 21 the epidemic spread over the entire county, showing its true epidemic character in the great number of family cases among the hospitalized patients, while all over the county there were at the same time numerous mild cases with a brief spell of fever. As mentioned before, the physicians estimated these mild cases to number about 600.

Thus the epidemic attacked first the children, presumably the least immune, and these cases were consequently serious,

then also adults, a large percentage of whom were undoubtedly considerably more immune, and later again a relatively greater number of children.

Of course, the view has been suggested long ago that the outbreak of poliomyelitis epidemics may possibly be due to an increase in the virulence of the preexisting virus, and that perhaps the virulence may be further increased during the epidemic by passage of the virus from man to man — in analogy with the findings in a few other epidemics (*e. g.*, epidemic meningitis). Even though variations of the virulence have been demonstrated in experimental poliomyelitis in monkeys, it has not yet been possible to show that increase and decrease of the virulence would run parallel with the beginning and falling-off of epidemics. Further, it has not been possible with certainty to demonstrate any difference of virulence among the «strains of poliomyelitis virus» obtained in different epidemics. As to an increase of the virulence on animal passage no conclusive findings have been reported so far. Still, one author (PARK) has met a strain, the virulence of which increased on *rapid* passage from monkey to monkey (HARRINGTON, WEEKS WELLS).

The course of the Haderslev epidemic as it is outlined above, however, with the serious cases in the beginning and a mild course in its stage of culmination, does not suggest any increase of the virulence as the epidemic goes on, but rather the opposite, an attenuation of the virus through spreading of the infection, brought about perhaps by its meeting with completely or partly immunized organisms. Presumably a good many persons may have been infected with a relatively small amount of virus, giving the disease a non-paralytic course in such cases, similar to results obtained in experiments on monkeys in which infection with relatively small doses of virus gives an abortive form of the disease.

In Table 9 the hospitalized patients are grouped in age-classes, with the incidence of pleiocytosis and paralysis. As is the general rule in this disease, also in this epidemic the majority of the patients were males. Pleiocytosis and para-

Table 9. *Age and Sex Distribution of All the Hospitalized Patients, Pleiocytosis and Paralysis.*

Age, years	Number of hospitalized patients	No. of pts. with increased cell count in the spinal fluid (Cell count > 93)	Number of patients with paralysis	Mortality
0—5	167	133 79,6 %	9	1
6—10	180	128 71,1 %	4	1
11—15	157	86 54,8 %	3	1
16—20	99	49 49,4 %	5	
21—25	62	27 43,5 %	4	
26—30	34	12 34,3 %	1	
31—35	16	5 31,3 %	0	
36—40	12	5 41,6 %	1	
41—45	1	6 0 %	0	
> 45	2	0 0 %	0	
Total	730	441	27	3
	(370 ♂, 51,9 %)	(237 ♂, 53,0 %)	(13 ♂, 14 ♀)	
	(360 ♀, 48,1 %)	(204 ♀, 46,2 %)		

lysis were by far most frequent in children, especially in the group of 0—5 years.

The time distribution of the morbidity in children and adults is presented graphically in Fig. 3, covering infants and little children (0—5 years), school children (6—14 years), and adults (15 years or more). As will be noticed the epidemic involved at first the school children and little ones, although there was on the whole no strikingly epidemic outbreak of such cases in the schools, most of the schools being closed in good time. Only in two schools, each with all its children in one common class-room, showed as many as 10 and 11 cases respectively. Only in four schools was it said that one child might have contracted the infection from the school-mate sitting next to him. In those parts of the county where the infection was most frequent, the cases among school children were distributed evenly over the various forms, but

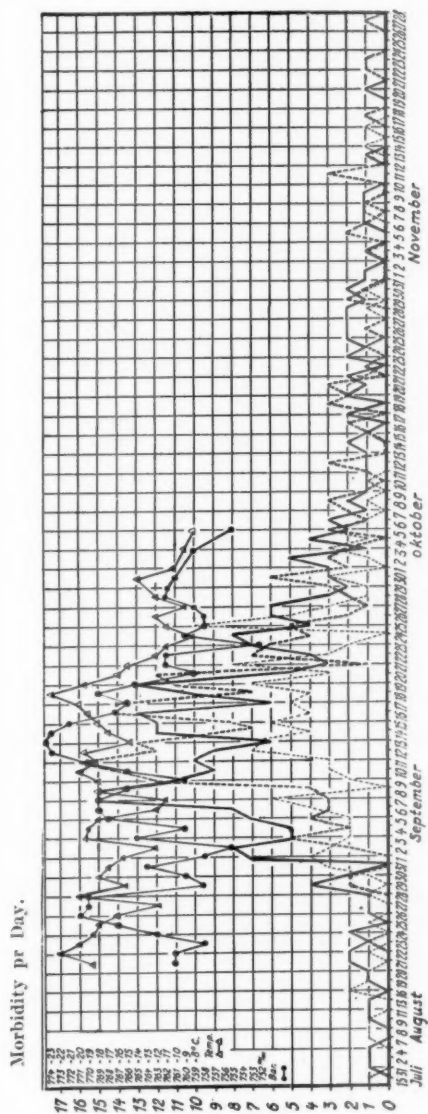


Fig. 3. Poliomyelitis epidemic in Haderslev County.

Morbidity in Adults;

in school children (0-14 years) -----;

in infants and little children;

Greatest daily height of the barometer: ●—●.

Highest daily temperature:

in the reports from these parts it said too that *absence from school on account of a little fever or slight catarrhal symptoms was somewhat greater prior to the closing of the schools than is usual at that time of the year. So the possibility that the infection may be spread through the school by carriers or patients with mild catarrhal symptoms cannot be excluded. Nor was there any striking accumulation of cases among the soldiers in the barracks (only 2 cases) or among the workers in factories and slaughter houses.*

Summary and conclusions.

In the clinical part of this paper an attempt is made to subdivide the non-paralytic form of poliomyelitis into some more or less typical subgroups. It is pointed out that the diphasic course gives a less favourable prognosis as to subsequent paralysis than does the monophasic form of the disease. Poliomyelitis may show a course that is quite similar to the initial stage of the recognized forms of meningitis (*»poliomyelitic meningitis»*). With a view to the differential diagnosis, mention is made of sore throat (simple angina), influenza, the initial stage of pneumonia and scarlet fever.

Spinal rigidity, present in nearly every case, is also present and more or less proportionate to the degree of intoxication in many other diseases, just in the initial stage when it is most difficult to differentiate poliomyelitis from other infectious diseases.

Pleiocytosis in poliomyelitis is often no demonstrable in the acute febrile stage, appearing not until the fever have subsided or even later yet, when the patient as rule is quite free from symptoms. In several familial cases without clinical symptoms of myelitis, sibs of patients with pleiocytosis, lumbar puncture was performed daily for up to 2 weeks without showing any increase of cells in the spinal fluid. Here, however, the family factor justifies the diagnosis: *»Poliomyelitis or, rather, infection with poliomyelitis virus»*.

A brief epidemiological description is given of the poliomyelitis epidemic in Haderslev County.

As characteristic of this epidemic, in contrast to epidemics described previously, it is to be emphasized:

1) Among 730 manifest cases, admitted to the hospital, paralysis appeared only in 27 patients. All the rest of these patients were ill with non-paralytic poliomyelitis, with or without changes in the spinal fluid (see Table 9). In addition to these 730 manifest cases there was the same time observed in the homes about 600 cases with slight fever or catarrhal symptoms, designated here as »poliomyelitis-like», often involving sibs of hospitalized patients.

2) Familial cases (infection of sibs, parents or servants in the same household) made a strikingly high percentage of the cases in this epidemic (see Tables 7 and 8).

Poliomyelitis is endemic in Haderslev County. The first epidemic cases made their appearance as sporadic cases in villages rather far apart, and there were in these early cases no demonstrable direct contact, from village to village, between the patients first attacked. On the other hand, it was possible in the beginning of the epidemic in a few parts of the county locally to trace a series of successive or connected cases.

The epidemic did not break out at the same time in all the parishes of the county, but »went along» from one part to another. There was accumulation of cases not only in the more densely populated parts and along the highroads, but also in those parishes where the population was relatively scarce and scattered. On the whole, the epidemic is indeed relatively more prevalent in the more thinly populated parts of the county, in particular the middle and northwestern part. Geological conditions appear to have played no rôle whatever in the spreading of the disease. Isolated villages were often not involved until a late point of time. On its »migration» the epidemic evidently left a relatively high degree of insusceptibility to the infection among the surroundings of the patients (regional immunity).

No accumulation of manifest cases was observed in schools, barracks, or factories, but in those districts that were hard

hit many of the school children had a little fever and mild catarrhal symptoms.

In most of the localities invaded by the epidemic the first cases were often the more severe, the later ones more mild. Considering the whole epidemic under one, paralysis and pleiocytosis were relatively more frequent to begin with, whereas spinal fluid changes were absent just as often as present when the epidemic was at its height (Fig. 2). In the early part of the epidemic the greater majority of the patients were children; later on, adults were attacked just as often as children. Naturally, the morbidity curve for school children shows an earlier rise than does the curve for adults (Fig. 3). The height of the barometer and the daily temperature were high and falling off, corresponding respectively to the culmination and decrease of the epidemic (Fig. 3).

The course and character of the epidemic furnished no evidence of transmission of the infection by drinking-water or food articles. Transmission of the virus from man to man seemed more likely in those instances where the spread of the infection could be traced with a fair degree of certainty. Still, the capricious spreading of the infection also in this epidemic suggests that contact alone is not enough and that several unknown factors play also a rôle in this respect.

If rapid development of individual and regional immunity may explain the often capricious familial appearance of poliomyelitis and its often brief prevalence in a given locality, the disease must be extremely contagious, and measures of isolation will in most instances be taken too late to limit the epidemic.

I am greatly obliged to Dr. Norn, chief physician to Haderslev County Hospital, for permission to make use of the patient material in this hospital. I am further indebted to the practising physicians in this county for their never-failing readiness to help me in obtaining information about the patients involved and many other points concerning this epidemic.

References.

- BAASTRUP, SKAT: Ugeskrift for Læger Nr. 29, 1934. Acta med. Scand. LXXXV, 262, 1935.
- HARRINGTON, H. and WEEKS WELLS, M. i »Poliomyelitis», International Committee for the Study of Infantile Paralysis, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1932.
- HROLV, KAI: Ugeskrift for Læger Nr. 29, 1934.
- NISSEN: N. I.: » » » » »
- THOMSEN, OLUF: Poliomyelitis acuta, Hospitalstidende 1931, page 405.

FROM THE DEPARTMENT OF PAEDIATRICS, UNIVERSITY OF GLASGOW,
AND THE BIOCHEMICAL LABORATORY, ROYAL HOSPITAL FOR SICK
CHILDREN, GLASGOW.

The Rôle of Acidosis and Phosphate Retention in the Pathogenesis of Rickets and Rachitic Tetany of Infants.

By

Noah Morris, F. J. Ford and Stanley Graham.

For many years opinion has been divided as to the presence of disturbances in acid-base equilibrium in rickets and infantile tetany. The view that rickets is essentially a condition of acid-poisoning was advanced many years ago and is still held by some workers, PRITCHARD (1923) and BLUM, DELAVILLE and VAN CAULAERT (1925). The latter investigators consider that in rickets there is a state of non-gaseous acidosis. There is, in addition, a large body of authoritative opinion which stresses the association on the one hand of rickets and acidosis and on the other, of tetany and alkalosis. It is, of course, well-known that conditions of gaseous and non-gaseous alkalosis such as are induced, respectively by hyperpnoea and by excessive alkali medication in cases of peptic ulcer or pyuria, may precipitate an attack of tetany. In this communication, however, investigations deal with the variety of tetany associated with rickets and it is to be understood that unless otherwise indicated the term tetany refers solely to the condition generally known as rachitic tetany.

LIÉGEAIS and LEFÈVRE (1928, 1931) reported a reduction of total carbon dioxide, relative increase of free carbonic acid to bicarbonate and a reduction of the pH in the blood of dogs

with spontaneous rickets. No change in the actual reaction of the blood has, however, been detected in rickets by GYÖRGY, KAPPES and KRUSE (1926) but a low carbon dioxide capacity of the blood has been reported by these same workers as well as by BURGESS and OSMAN (1924), LENHARDT and CHAPTAL (1929) and BLUM and his co-workers (1925). SHOHL, BROWN, ROSE, SMITH and COZAD (1931) on the other hand, have published results showing that in rats made rachitic by a high calcium low phosphorus diet (STEENBOCK 1965) serum analyses indicate a state of the acid-base equilibrium bordering on alkalosis. A reduction of the alkaline reserve even if present in rickets does not necessarily signify a condition of acidosis, as GYÖRGY (1929) himself admits. In tetany the pH of the blood has been reported as high by TURPIN (1927) and HOLLO and WEISS (1926) but generally, published values have fallen within normal limits (GYÖRGY and co-workers: DRUCKER and FABER (1926)). Decreased values for the alkaline reserve have been reported in infantile tetany by CALVIN and BOROVSKY (1922), SCHEER (1922) and ROHMER and WORINGER (1921, 1923), and DRUCKER and FABER (1926). ANDERSON and GRAHAM (1924) obtained normal values in a large series of cases while LESNÉ, TURPIN and GUILLAUMIN (1925) found an increased alkaline reserve. It is clear that attempts to obtain direct proof of change in the acid-base equilibrium of the blood and tissues have met with equivocal results. Certainly one is not justified in drawing any conclusions from the reported changes in the carbon dioxide content of the blood. The fact that reductions have been noted both in rickets and in tetany militates against the view that there are contrary metabolic tendencies in these conditions as far as acid-base equilibrium is concerned.

The evidence obtained indirectly is even more confusing and has given rise to widely varying interpretations. In florid rickets HODGSON (1921), GYÖRGY (1923) and FREUDENBERG and GYÖRGY (1922) have reported a great increase in the urinary acid output. The bulk of this acid is present in combination with ammonia the output of which may be so in-

creased as to render the urine alkaline. An alkaline urine is certainly not characteristic of acidosis and ought to make one pause before classifying rickets as an acidotic condition, as has been done by FREUDENBERG and GYÖRGY (1922). In no other acidotic state is the ammonia output so high as to render the urine alkaline. There may, indeed, be a very high urinary output in cases of frank alkalosis as exemplified by congenital pyloric stenosis. The following case is an example of this.

J. B., male infant, aged six weeks with pyloric stenosis. The breathing was shallow with definite apnoeic periods and the blood CO_2 content 83.0 vol. per cent., i. e. definite alkalosis. Urine examination on four successive days gave the following figures.

Volume cc.	Reaction.	Ammonia cc. N/10.	Urea g. %.
93	Alk.	62.8	0.72
71	Alk.	96.8	1.75
60	Alk.	142.8	1.38
39	Alk.	113.0	1.06

In tetany GYÖRGY (1922) and HOTTINGER (1925, 1929) have each reported a reduction of titratable acidity and ammonia of the urine: the latter also demonstrated a decrease in the output of organic acids. On the other hand ZEHNTER and FONCIN (1924) found the ammonia excretion to be increased in tetany while TEZNER (1925) could detect no significant departure from normal either in the reaction or the acid output of the urine. DRUCKER (1927) also was unable to obtain any support for the view that tetany was associated with alkalosis: he states that the diminished acid excretion found by GYÖRGY (1923) was due to the relatively low-protein diet which the latter investigator employed.

Recently GYÖRGY (1929) has expressed the opinion that a state of acidosis, while not necessarily the fundamental feature, is certainly associated with rickets and that calcification is prevented by the increased acidity of the bone-forming tissue. FREUDENBERG and GYÖRGY (1922) maintain that the condition of acidosis is characterised by an increased acid

production due to *Stoffwechsel-verlangsamung* by which presumably is meant incomplete tissue oxidation. As instances of this metabolic retardation they mention the slower rate of glycolysis in the blood and tissues of rachitic rats found by FREUDENBERG and WELCKER (1926) and BROCK and WELCKER (1927), the increased excretion of organic acid demonstrated by HOTTINGER (1929) and the fact that a greater degree of ketonuria appears in rachitic than in non-rachitic children on a fat-rich diet. This evidence is not above criticism since FASOLD (1931) has shown that the output of organic acid is decreased in acidosis. Furthermore BOSANYI (1927) has found that the pH of rachitic cartilage is more alkaline than the normal, being 7.6 in the former as compared with 7.2 in the latter.

The slowing of the metabolic processes is manifested according to FREUDENBERG and GYÖRGY (1922) by defective oxidation and to this cause is attributed the rachitogenic effect of strontium, thallium and other metals all of which act as cellular poisons. It is further maintained by GYÖRGY (1929) that intracellular oxidation depends in great part on the phosphate ion so that according to this hypothesis "rachitic acidosis" is due to hypophosphataemia. DEGWITZ (1934) also believes that the acidosis of rickets is a secondary result of the diminished oxidation due to deficiency of phosphorus and to excretion of inorganic bases into the intestine and that this leads to a secondary loss of calcium and phosphorus from the body. It is true that acidotic disturbances are accompanied by phosphorus loss which may take place either by the urine or the faeces and is often accompanied by a reduction of the serum phosphate. SCHLOSS (1917) has objected to the "acidotic" conception of rickets on the grounds that administration of acid leads not to rickets but to osteoporosis and that administration of alkali does not cause healing of rickets. This objection has been countered by GYÖRGY (1929) with the statement that one cannot infer the reaction of the tissues from that of the blood since the two need not run parallel but in fact diverge because of compensatory activity. BRUHL (1932)

indeed states that in rickets the capillary blood is more acid than the venous blood from the longitudinal sinus — a central acidosis.

Alkalosis, on the other hand, is, according to FREUDENBERG and GYÖRGY (1922), due to a diminished production of acid in the tissues resulting from *Stoffwechselbeschleunigung*. HANSSEN (1927) noted the occurrence of spasms in children after the administration of large amounts of sodium bicarbonate while HOWLAND and MARRIOTT (1918) reported the onset of tetany. ANDERSON and GRAHAM (1924) and FRANK, NOTHMANN and WAGNER (1923) were, however, unable to increase neuro-muscular excitability in children without tetany by giving large doses of alkali. JOHANSEN (1924), indeed, produced manifest attacks in children who were the subjects of latent tetany but neither TEZNER (1925) nor DRUCKER and FABER (1926) could confirm these results. The last named authors found only a trifling increase in galvanic excitability in one of two patients with tetany who had been given six grams of sodium bicarbonate daily for a week. The weight of the evidence is against any tetanigenic effect of large doses of alkali certainly in normal subjects and most probably also in patients with rachitic tetany. Nor, apart from the urinary changes, does alkali produce any obvious alteration in the acid-base equilibrium of these subjects. But in children in whom there is some impairment of renal function, especially pyuria or where there has been a recent upset in acid-base balance, e. g. acidosis in gastro-enteritis, the administration of sodium bicarbonate may result in the development of a non-gaseous alkalosis, which is occasionally accompanied by manifestations of tetany.

The following case illustrates the development of alkalosis and tetany in an infant with pyuria.

E. McG., female, aged six months. Admitted with pyuria: was given sodium bicarbonate 1 gram four hourly. After forty-eight hours on this treatment an attack of tetany became manifest. Carbon-dioxide content was 103.8 vol.%. The sodium bicarbonate was discontinued and calcium chloride commenced. No more convulsions occurred.

The association of tetany with alkali therapy in patients with defective renal function indicates that alkalosis may give rise to tetany but does not justify the conclusion that in rachitic tetany there exists a condition of alkalosis.

Most workers believe that hypocalcaemia is an essential concomitant and probably the important factor in the pathogenesis of infantile tetany. FREUDENBERG and GYÖRGY (1922), however, have pointed out that it is not so much the fall in total serum calcium as the diminution in the amount of ionised calcium that is of importance. They believe that in infantile tetany there is an *Entionisierung* of the serum calcium resulting from simultaneous alkalosis and phosphate retention. GYÖRGY (1929) extended the original Rona equation for determining the amount of ionised calcium by introducing the phosphate buffer system

$$\frac{(\text{Ca}^{++})(\text{HCO}_3^-)(\text{HPO}_4^{--})}{(\text{H}^+)(\text{H}_2\text{PO}_4^-)} = K.$$

On the assumption that the calcium-precipitating power of the phosphorus in the acid phosphate is compensated by the acid nature of the salt GYÖRGY (1929) eliminated the H_2PO_4 from the denominator so that the equation becomes

$$\frac{(\text{Ca}^{++})(\text{HCO}_3^-)(\text{HPO}_4^{--})}{(\text{H}^+)} = K.$$

On the basis of this equation the decrease in calcium ionisation in tetany is explained as the result of decrease in the concentration of hydrogen ions and increase in the phosphate concentration of the serum. The validity of this extended Rona equation has, however, been adversely criticised by HOLLO (1924) and HOLT, LA MER and CHOWN (1925), who state that the equilibrium between calcium and phosphate with precipitation of calcium phosphate develops so slowly that this process cannot appreciably influence the amount of ionised calcium in the blood *in vivo*. Furthermore, high values for serum phosphate are by no means the rule in infantile tetany. A low

value is regularly found associated with tetany in coeliac disease (Table 1) but even in infants with rickets normal values have been found by IVERSEN and LENSTRUP (1927) and

Table 1.

Showing Low Serum Phosphorus Values in Children with Tetany.

Name	D i a g n o s i s	Serum Inorg. Phosphorus mg. %	Serum Calcium mg. %
J. C.	Rickets and tetany	3.4	5.3
R. McA.	Rickets and tetany	3.0	6.1
J. S.	Coeliac disease and tetany . . .	2.3	6.5
E. B.	Coeliac disease and tetany . . .	2.5	6.3

HESS, CALVIN, WANG and FLETCHER (1923). GYÖRGY (1929) himself found that occasionally the serum phosphate was slightly below normal but attributed this to the fact that in rickets it is very low so that the value obtained in rachitic tetany was really an increase on that present before the onset of tetany. In Table 1 are noted low serum inorganic phosphorus values obtained in patients with rickets and tetany.

It has already been shown that the evidence on which is based the assumption that alkalosis is an aetiological factor in the production of tetany, is equivocal. It is necessary now to examine the data which are brought forward to support the view of phosphate stasis. Ever since BINGER (1917) succeeded in producing tetany by the injection of neutral or alkaline phosphates, the retention of phosphorus has been favoured by many as an important etiological factor in the production of tetany. It was natural to attribute this phosphate tetany to the lowering of serum calcium, and the fact that diminution of serum calcium also took place without the symptoms of tetany when acid phosphate was injected, was accounted for by the increased ionisation of the remaining calcium as a result of the rise in hydrogen-ion concentration. BINGER (1917) thought that the phosphates precipitated the calcium, but this

is unlikely since one would expect to find some correlation between rise in phosphate and fall in calcium which, as has been shown by SALVESEN, HASTINGS and MCINTOSH (1924) and AF KLERCKER and ODIN (1925), does not exist. JEPSON and AF KLERCKER (1921) produced increased mechanical and galvanic irritability and even manifest tetany in dogs, rabbits and children by the administration of phosphates. They concluded that the phosphate ion had a specific tetanigenic action, and supported their view by the fact that infants fed on breast-milk which has a much lower phosphorus content than cow's milk, never get tetany and also because they were able to diminish the tetanigenic effect of cow's milk by precipitating the alkaline phosphates. The specific action of phosphate was also favoured by ELIAS and KORNFIELD (1923) and NOTHMANN and GUTTMAN (1924) who stressed the importance of the reaction of the solution used. These results have not, however, been allowed to pass unchallenged. ROHMER and WORINGER (1923) and AF KLERCKER and ODIN (1925) state the oral ingestion of phosphate has no specific effect except in subjects with manifest and latent tetany, while CALVIN and BOROVSKY (1922) found that administration of alkaline phosphate had no effect in increasing irritability either in rachitic children or even in those with latent tetany.

GYÖRGY who is one of the chief exponents of the view that phosphate stasis plays an important part in the production of tetany postulates such a stasis on the grounds (1) that urinary phosphate is greatly diminished during the attack of tetany and much increased as a result of acid therapy and (2) that the acid soluble phosphorus falls during acid treatment synchronously with the rise of serum calcium and disappearance of symptoms. Neither of these results is, however, sufficient to justify the conclusion that there is a true increase of phosphate retention in infantile tetany. SOKOLOVITCH (1931) working in this hospital showed that during active tetany the total acid-soluble phosphorus is generally not increased and may be lower than normal although the inorganic phosphorus is raised. In a series of five cases the total acid-soluble phosphorus was in

only one above the normal range (Table 2). Thus the increase in inorganic phosphorus is probably to be attributed not to increased phosphate retention but increased break-up of ester phosphorus. It is certainly not permissible to infer an in-

Table 2.

Showing Partition of Phosphorus in Whole Blood of Children with Infantile Tetany (SOKOLOVITCH 1932).

Name	Age	mg. per 100 c.c.				
		Inorg. phos.	Ester phos.	Acid-Soluble phos	Lipoid phos.	Total phos.
Normal average		4.2	22.4	26.6	13.7	40.3
J. K.	1 ¹ / ₁₂ year	5.5	17.4	22.9	8.0	30.9
J. M.	4 ⁷ / ₁₂ "	3.5	19.9	23.4	10.4	33.8
J. C.	1 ⁶ / ₁₂ "	4.0	21.2	25.2	11.7	36.9
T. M.	⁸ / ₁₂ "	5.7	21.4	27.1	10.4	37.5
G. T.	1 ⁵ / ₁₂ "	6.1	27.3	33.4	9.3	42.7

creased phosphorus retention from high values of blood phosphate since FORD (1931) has shown that these may be present in cases of chronic interstitial nephritis associated with low phosphorus retention. Although GRÖRGY (1929) reported a decreased phosphate output in infantile tetany ZEHNTER and FONCIN (1924) found in twelve children with tetany that the amount of phosphate excreted in the urine was higher during the tetany period than after recovery. The decreased urinary excretion of phosphate, however, when it does occur, probably indicates nothing more than a diversion of the route of elimination from urine to faeces and certainly cannot be taken as an index of phosphate stasis in the body.

Important evidence in support of the view that increased retention of phosphorus plays a part in the pathogenesis of tetany has been brought forward by SHOHL, BENNETT and WEED (1928) and HESS, WEINSTOCK, BENJAMIN and GROSS

(1931). SHOHL showed that in rats which had developed rickets on a diet with a calcium-phosphorus ratio of five to one, symptoms of tetany appeared when the phosphorus intake was increased so that the ratio was two to one. HESS obtained similar results with the apparent paradox that rats previously fed on a low phosphorus-high calcium intake developed tetany when the diet was changed to a normal one. GERSTENBERG, HARTMANN, RUSSELL and WILDER (1930) noted the occurrence of tetany in infants during the healing of rickets especially when the therapy was interrupted or insufficient so that the healing was incomplete. They attributed this to sudden increase of phosphorus retention. It has long been known that the very early stage of healing in rickets is frequently associated with tetany and it is possible that the prevalence of this latter condition in the spring months of the year is due to the slight healing effect of the comparatively weak sunshine of these months. ROMINGER, MEYER and BOMSKOV (1930, 1931) maintain that this association of rickets and tetany results from the fact that in the very early healing stage of the former disease the retention of phosphorus increases before that of calcium.

A review of the evidence adduced indicates that the rôle of acid-base disturbance and phosphorus in the pathogenesis of infantile tetany is still in doubt and that while there is no direct proof against the association of rickets and acidosis the trend of the evidence is against such a relationship. The work detailed here was undertaken to throw some light on these problems. In the first place (Section A) are described the changes in metabolism taking place in rickets with and without tetany both in the active and healing stages. Secondly (Section B) the problem of increased retention of phosphorus during the early stage of healing is discussed together with the effect of increased intake and retention as a factor in the causation of tetany.

SECTION A.

Metabolism in Rickets With and Without Tetany in the Active State and During Healing.

The metabolism of two children with the clinical and radiological signs of active rickets was studied. The children were kept on a constant diet for several weeks during the last seven days of which the urine and faeces were collected for analysis. When this period was completed medication with vitamins A and D without other alteration in the diet was commenced and the excreta collected as before. Aliquot samples of the food taken were collected daily and analysed.

The clinical and metabolic findings in each patient are given in detail.

Case I. E. B., Female, aet. 5 years. Healthy at birth, she appeared to thrive well till 4 years old when she had a severe »cold«. Since then she has not walked. Three months ago a deformity of the right arm was noticed. On admission to hospital she was a very small thin deformed child with fiddle-shaped chest, bowing of both tibiae femora and clavicles and a very marked curvature of the right forearm. Height 96 cm. (normal for age 108 cm.). Weight 8.5 Kg. (normal 18 Kg.). X-ray of both wrists showed active rickets with no indication of healing. CHOUSTEK's sign present. The gastric juice was acid but contained no free hydrochloric acid before or after a test-meal of thin oatflour porridge. After a »metabolism period« of seven days vitamin D (adexolin, 3 minims daily) was given. Within eleven days the X-ray showed evidence of very slight healing although CHOUSTEK's sign was still present. No sign of tetany was present two weeks after the commencement of the vitamin D therapy and healing was marked on the skiagrams three days later. Nine weeks after treatment was initiated, a test meal revealed the presence of free hydrochloric acid in the gastric juice although in subnormal amount (10.5 c.c. N/10 c.c.). The results of the urinary and faecal analyses are given in Tables 3 and 4.

Immediately after the administration of the adexolin there was a gradual increase in the urinary output of titratable acid and decrease in that of ammonia (Table 3 and Fig. 1). The urinary output of calcium did not show any significant in-

Table 3.

Showing Composition of Urine for the Various Periods.

(Average Daily Figures) — Case E. B.

Period	Vol. C.C.	Tit. acid. c.c. N/10	Ammonia c.c. N/10	Urea g	Total nitro- gen g.	NaCl g.
1	593	40.6	191.0	8.290	4.455	1.258
2	686	62.5	167.9	8.736	4.934	1.567
3	563	63.9	158.5	7.96	3.996	1.364
4	450	89.1	167.1	8.650	4.434	1.275
5	445	89.7	148.2	7.962	4.377	0.831
6	476	91.3	107.8	7.844	3.946	1.168
7	666	118.5	133.6	9.039	4.975	1.366
8	647	123.5	89.4	10.999	5.348	1.600
9	590	89.3	54.4	7.266	4.090	1.362
10	603	104.5	81.2	8.953	4.954	1.469
11	678	112.2	69.3	7.771	4.650	1.408

Period 1. 7 days. No treatment. Signs of tetany.

Periods 2—5. (14 days). Vitamin D treatment. Signs of tetany still present.

Periods 6—11. (21 days). Vitamin D treatment. No signs of tetany.

crease till the end of the fourth week of vitamin D treatment when healing was already marked. The renal excretion of phosphorus on the other hand commenced to increase immediately after the initiation of treatment. During the first three days of adexolin administration there was a negative balance of both lime and phosphorus. GYÖRGY (1930) stated that it took ten to fourteen days to produce a demonstrable effect on the mineral metabolism of the healthy organism with irradiated ergosterol but BAUER, MARBLE and CLAFLIN (1932) found that the alteration in mineral metabolism occurred immediately as a rise in faecal, and a fall in urinary calcium and phosphorus followed by a gradual fall in the faecal output and increase in the urinary excretion. HOTTINGER (1929) had previously described a similar effect and referred to it as

Table 4.

Showing Excretion and Retention of Lime and Phosphorus
for the Various Periods.

(Average Daily Figures) — Case E. B.

Period	CaO				P ₂ O ₅			
	Intake	Output		Retention	Intake	Output		Retention
		Urine	Faeces			Urine	Faeces	
1	1.602	0.035	1.399	0.168	2.252	0.563	1.406	0.283
2	1.755	0.029	2.159	-0.433	2.345	0.751	2.077	-0.483
3	1.604	0.046	0.903	0.655	2.024	0.753	0.499	0.772
4	1.675	0.024	0.554	1.097	2.309	0.806	0.450	1.053
5	1.582	0.090	0.532	1.020	2.282	0.657	0.413	1.212
6	1.625	0.047	0.534	1.044	2.206	0.751	0.382	1.073
7	1.660	0.012	0.252	1.396	2.238	0.993	0.205	1.040
8	1.302	0.028	0.577	0.697	2.307	0.921	0.413	0.973
9	1.482	0.057	0.279	1.346	2.306	0.785	0.184	1.337
10	1.676	0.068	0.526	1.082	2.307	0.853	0.364	1.090
11	1.679	0.131	0.507	1.041	2.245	0.812	0.333	1.100

Period 1. No treatment. Signs of tetany. (7 days).

Periods 2—5. Vitamin D treatment. Signs of tetany still present. (14 days).

Periods 6—11. Vitamin D treatment. No signs of tetany. (21 days).

a biphasic action. It is apparent that this biphasic effect was very well marked in the present case (Table 4 and Fig. 1). After this short period of negative mineral retention the storage of calcium and phosphorus in the body increased. It will be observed that there is some parallelism between the increased excretion of titratable acid, decreased output of ammonia and increased retention of calcium and phosphorus (Fig. 1).

Case 2. J. W., male, aet. 2 1/2 years. He appeared to thrive normally till 1 year old when he had an attack of bronchopneumonia. Although he was previously able to walk with sup-

Case E. B.

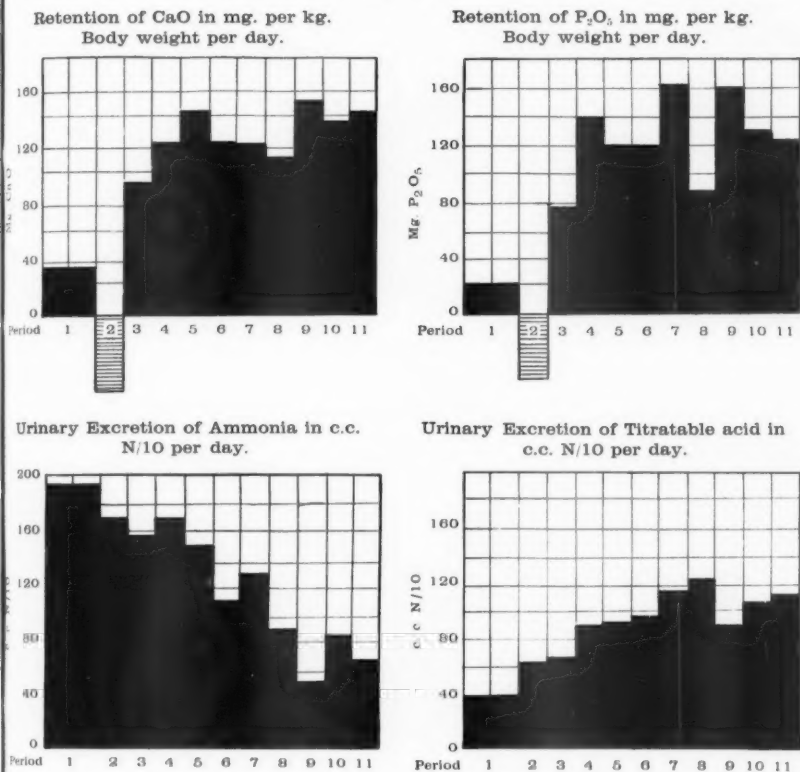


Fig. 1.

port, he has not walked since. On admission he was found to be a small peevish child, height 66 cm. (normal 86), weight 6.5 kg. (normal 13.1) with bossing of the skull, well marked HARRISON's sulcus, beading of the ribs and enlargement of the epiphyses. Radiograms of both wrists showed severe rickets with no indication of healing. CHVOSTEK's sign was not present. After a «metabolism period» of seven days, adexolin (3 minims daily) was given. Within two weeks evidence of healing were present in the skiagrams. During the period of investigation which

Case J. W.

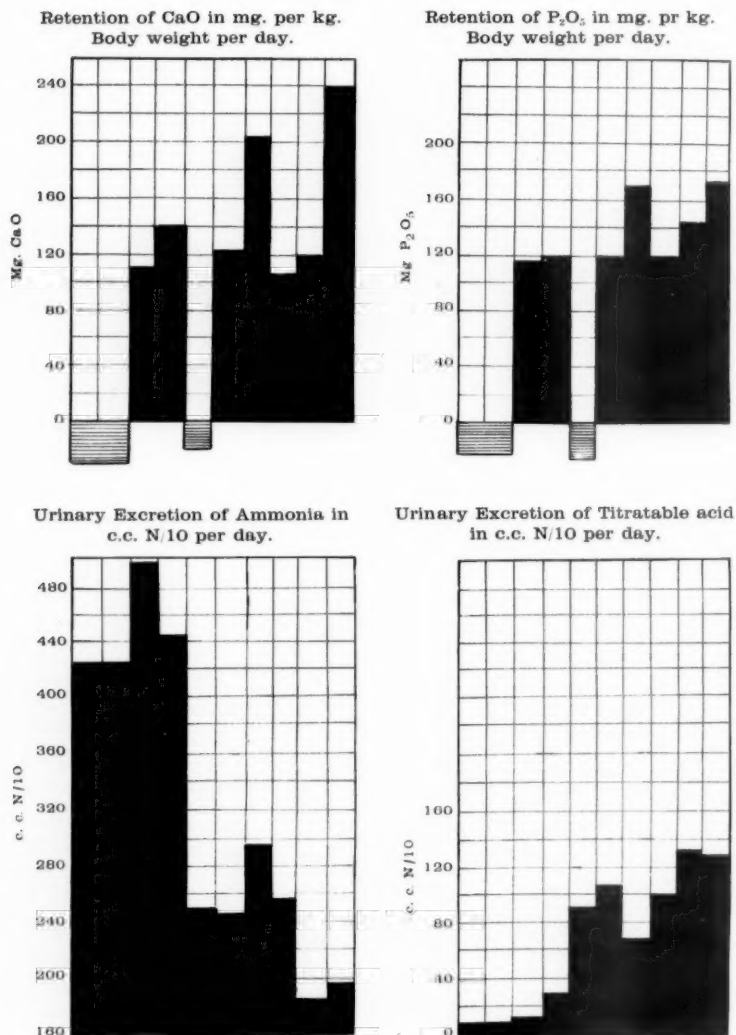


Fig. 2.

Table 5.

Showing Composition of Urine for the Various Periods.

(Average Daily Figures) — Case J. W.

Period	Vol. c.c.	Tit. acid c.c. N/10	Ammonia c.c. N/10	Urea g.	Total nitro- gen g.	NaCl g.
1	611	11.5	424.6	8.757	4.969	1.299
2	590	14.2	498.9	8.448	4.459	1.289
3	590	27.5	441.0	8.899	4.716	1.391
4	637	91.5	250.6	8.595	4.469	1.434
5	523	106.6	244.7	8.203	4.429	1.217
6	497	64.3	296.9	8.106	4.458	1.272
7	483	99.6	258.5	8.549	4.531	1.427
8	473	132.3	183.3	8.275	4.634	1.362
9	440	128.3	197.0	8.245	4.598	1.272

(Period 1 — one week. Periods 2—7 — four weeks).

lasted for five weeks no signs of tetany were present. The results of the analyses of urine and faeces are given in Tables 5 and 6.

Following the commencement of vitamin D therapy the urinary output of titratable acid was increased while that of ammonia was diminished (Table 5 and Fig. 2). The renal excretion of phosphorus was also immediately increased whereas that of calcium was not significantly altered throughout the course of the investigation (Table 6). The biphasic effect of HOTTINGER (1929) was also noticed in this case (Fig. 2), but the negative balance of minerals did not occur till the second week of vitamin D administration, coinciding with a very marked increase in titratable acidity of the urine and diminution in ammonia output. Here also the parallelism between increase in titratable acidity, diminution in urinary ammonia, and increase in mineral retention is apparent. (Fig. 2).

In view of the correlation between the urinary output of titratable acid and the retention of minerals during the healing of rickets the following data are recorded from a case of coe-

Table 6.

Showing Excretion and Retention of Lime and Phosphorus
for the Various Periods.

(Average Daily Figures) — Case J. W.

Period	CaO				P ₂ O ₅			
	Intake	Output		Retention	Intake	Output		Retention
		Urine	Faeces			Urine	Faeces	
1	1.693	0.043	1.817	— 0.167	2.343	0.617	1.879	— 0.153
2	1.655	0.048	0.940	0.667	2.307	0.608	0.992	0.707
3	1.665	0.061	0.735	0.870	2.287	0.811	0.733	0.743
4	1.702	0.031	1.800	— 0.129	2.353	1.107	1.419	— 0.173
5	1.679	0.021	0.877	0.781	2.340	1.100	0.480	0.760
6	1.680	0.049	0.374	1.257	2.291	1.092	0.149	1.050
7	1.695	0.072	0.973	0.650	2.268	1.120	0.408	0.740
8	1.680	0.062	0.863	0.755	2.397	1.013	0.481	0.903
9	1.682	0.108	0.141	1.433	2.324	1.190	0.053	1.081

liac disease before the onset of coeliac rickets, during the active stage of the rachitic process and during the healing period.

Case 3. E. A., female. She was first admitted to hospital when 4 years old. She was healthy at birth but at 3 1/2 months weighed only 6 1/4 lb.; motions at this time were bulky and pale. On admission she was small and spare. Height 78 cm. (normal 96.7), weight 8.48 kg. (normal 15.4). The abdomen was prominent and the gluteal regions wasted. She was kept in hospital for 3 1/2 months: stools continued pale and offensive with short periods of intermission. At 5 1/4 years during a re-admission when there was no radiographic evidence of rickets but manifest symptoms of coeliac disease, the mineral retention was determined (Period 1). Nine months later at 6 years the signs of rickets were present. The mineral retention was again determined before (Period 2) and one month after (Period 3) the commencement of adexolin treatment. The results are given in Table 7.

Table 7.

Showing Output of Urinary Ammonia and Titratable Acid and Retention of Minerals in Case E. A.

(Average Daily Figures).

Period	Urine				Faeces		Retention		
	Tit. acid c.c. N/10	Ammonia c.c. N/10	CaO g.	P ₂ O ₅ g.	CaO g.	P ₂ O ₅ g.	CaO g.	P ₂ O ₅ g.	Fat %
1. No rickets	105.8	165.8	0.026	1.042	1.690	1.430	0.059	0.185	68.7
2. Active rickets	31.9	253.3	0.052	0.884	1.843	1.670	0.110	0.100	77.3
3. Healing rickets	196.2	148.0	0.043	1.286	0.130	0.040	1.910	1.530	97.7

As far as utilisation of fat and minerals is concerned there is a close resemblance between the results obtained in periods 1 and 2, both being characterised by poor retentions. But the output of ammonia and titratable acid in period 1 differs widely from that found in period 2 and resembles that of period 3 where the retentions of fat and minerals are good. This would indicate that the high ammonia and low titratable acid output found in active rickets is not due directly to the low mineral retention but rather that both are associated with some metabolic disturbance in the tissues. This view is supported by the finding that while plasma phosphatase is increased in rickets it is within normal limits in uncomplicated coeliac disease.

Discussion. The results of the investigations on these three patients may now be briefly summarised.

The administration of a preparation containing vitamins D and A to children suffering with active rickets was followed by parallel increases in the retention of calcium and phosphorus. These parallel increases occurred whether or not the signs of tetany were present. During the active stage of rickets the urinary titratable acid was greatly reduced and the

renal excretion of ammonia increased whether or not tetany was present. During the process of healing the changes in titratable acidity (increase) and ammonia (decrease) were roughly parallel with the increased mineral retentions.

The greatly increased output of ammonia is a common occurrence in acidotic conditions where there is not impairment of renal function. SATKE and BARTOLOMEY (1930), however, after determining the ammonia coefficient and cH of urines of patients with varied types of disease concluded that an increased urinary excretion of ammonia was not necessarily evidence of an acidotic state. HASSELBALCH (1916) further showed that in acidosis the rise of ammonia coefficient was accompanied by an increase in acidity of the urine. Accordingly in view of the frequent occurrence of an alkaline urine during active rickets it is hardly probable that the stimulus leading to increased ammonia formation is the necessity for neutralising and excreting excessive amounts of acid. Because of the increased output of acid KROETZ (1927) and HOTTINGER (1929) go so far as to suggest that a state of acidosis is produced in the early stages of irradiated ergosterol treatment. This, however, is unlikely since synchronous with the increase in titratable acid there occurs a decrease in the ammonia-combined acid. Much more feasible is the possibility that ammonia has to be formed in order to transport the normal amounts of acid because the fixed base is retained in excess in the tissues. While, therefore, the increased output of ammonia in a urine, the alkalinity of which frequently exceeds a pH of 8, cannot be taken as evidence of acidosis, it is conceivable that there may be some condition which immobilises the supply of fixed base for renal excretion. It is possible, moreover, that this state of affairs is due to an excessive formation of acid substances in the tissues or tissue fluids with consequent retention of fixed base for purposes of neutralisation. The possibility of tissue acidosis, which has been suggested by GYÖRGY (1929) as a factor of some importance in rickets will be discussed later.

It may be argued that the poor absorption of calcium by

Case E. B.

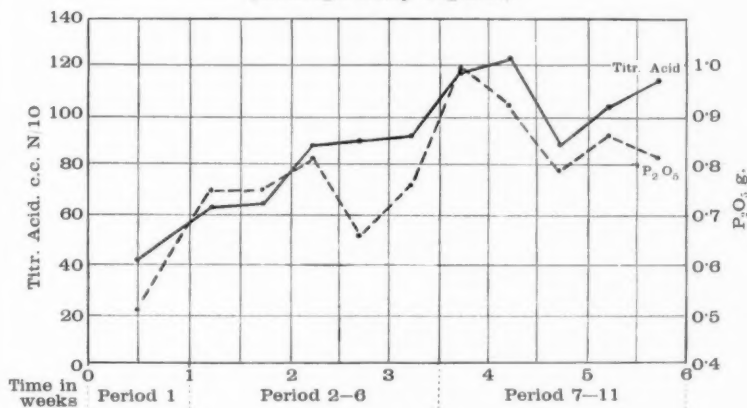
Urinary Excretion of P_2O_5 and Titratable Acid.
(Average Daily Figures).

Fig. 3.

causing a reduction in the urinary output of fixed base may be a cause of the high ammonia excretion. The low urinary calcium cannot, however, be held responsible since in all three cases when treatment began there was a considerable fall in urinary ammonia before any significant change was noted in the renal excretion of calcium. Nor can the high urinary output of ammonia be attributed to defective absorption of fixed base other than calcium since apart from the calcium and phosphorus there was but little variation in the ash content of the faeces and certainly not sufficient to account for the great excess of ammonia.

UNDERHILL, TILESTON and BOGERT (1922) report a case of tetany in which there was a steady loss of weight with poor utilisation of fat to which they attribute the high urinary output of ammonia. There was, however, no evidence of ketonuria or other indication of defective oxidation of fats in the three subjects of the present investigation.

As regards the low titratable acidity of the urine, an ex-

Case T. W.

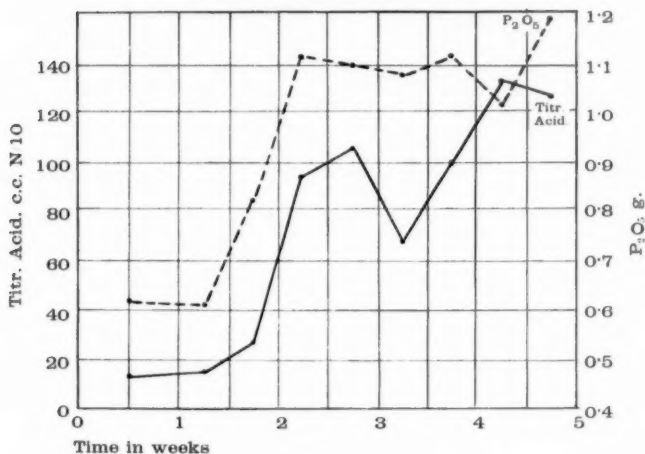
Urinary Excretion of P_2O_5 and Titratable Acid.
(Average Daily Figures).

Fig. 4.

planation that merits consideration is the greatly reduced renal excretion of phosphate. Figs. 3 and 4 show the relationship of the output of urinary phosphorus to the titratable acidity in Cases 1 and 2. The trend of both curves is the same so that it is possible that the initial low value for titratable acidity is in part due to the reduced excretion of phosphorus. The latter factor cannot, however, explain the initial excess excretion of ammonia since with the reduction in phosphate there should have been an extra supply of base available.

The similarity of the metabolic results in rickets whether or not associated with tetany shows that GYÖRGY's hypothesis of opposite metabolic tendencies is not justified. Similar conclusions must be drawn from the results of NITSCHKE and SCHNEIDER (1932) who found that the basal metabolic rate was reduced in active rickets whether or not tetany was present. Certainly there is no evidence that alkalosis is a necessary concomitant of infantile tetany. It is true that the uri-

nary acidity is greatly diminished but this finding is characteristic of active rickets and not of tetany as is apparent from the results obtained from patients with symptoms of tetany, and definite radiographic evidence of healing rickets. In these subjects the urinary acidity is not necessarily reduced. ZEHNTER and FONCIN (1924), indeed, found that in eight out of twelve children with tetany the urinary ammonia was increased although the true reaction of the urine was unchanged. This, however, was probably the result of associated rickets. TEZNER (1925) could detect no significant difference in the pH or titratable acidity of the urines of healthy children and those with tetany. Admittedly the production of an acidosis by ammonium or calcium chloride or the occurrence of acidosis complicating gastro-enteritis rapidly banished the symptoms and signs of tetany but this is due not to any previous alkalosis but rather to the fact that acidosis renders the body store of available calcium more readily available and increases the ionised moiety of serum calcium.

Although a high urinary ammonia output with low titratable acidity is an anomalous finding in acidosis, it is possible that in active rickets there exists a »tissue acidosis» which is responsible for the retention of fixed base and the formation of ammonia to transport such acid as is excreted. If this hypothesis is correct one would naturally infer, as indeed GYÖRGY (1929) does, that anything which increases the acid content of the body will aggravate the rachitic condition.

The effect of the acid-base content of the diet on the development of experimental rickets has been studied by several workers. JONES (1924) found that in experimental rickets the administration of hydrochloric acid had a favourable therapeutic effect. HESS and MATZNER (1924) observed no such action when citric acid was given as lemon juice which however acts as an alkali after absorption. McCLENDON (1922) observed that the addition of alkali to a diet increases its power to produce rickets. ZUCKER, JOHNSTON and BARNETT (1922) also found that in rats a rachitic condition supervened much more quickly and to a more marked degree when

the diet was less acid-forming in nature. Thus the substitution of calcium chloride for calcium lactate in a typical rachitogenic dietary led to the development of a milder type of rickets. Similarly the addition of two per cent. ammonium chloride to a rachitogenic diet prevented rickets while the administration of two per cent. sodium bicarbonate even when the diet was less rachitogenic, led to marked rickets. HESS, WEINSTOCK, RIVKIN and GROSS (1930) found that when rickets was induced with a diet containing 11.5 times as much calcium as phosphorus, the administration of cod liver oil or irradiated ergosterol or the exposure to ultra-violet light produced healing of the rachitic state only when there was an excess of acid over basic elements in the diet such as occurred when calcium chloride was substituted for calcium carbonate in equimolar amounts. FLOOD (1926) found that the addition of hydrochloric acid to milk caused a reduced excretion of lime by rachitic infants. On the other hand, SAMUEL and KUGELMASS (1930) reported experiments on rats in which rickets developed much more markedly when the vitamin D-free diets contained an excess of acid elements. SHELLING (1932), also, found that, *ceteris paribus*, acid diets were more rachitogenic than alkaline. Similarly, SHOHL, BROWN, CHAPMAN, ROSE and SAURWEIN (1932) found that a diet which produced mild rickets when acid caused no rickets when neutral. SHOHL (1933) in a brief review, however, concluded that »obviously, the acid-base nature of the diet is secondary to other factors«. MELLANBY (1925) after a review of the evidence came to the conclusion that the acid-base factor was unimportant. HESS argues that if rickets is due to acidosis, administration of alkali should result in cure but that such is not the case. WILDER (1929) and SHOHL and BROWN (1929) indeed have shown that inanition which tends to produce an acidotic condition produces signs of healing in rachitic animals. SHOHL, BROWN, ROSE, SMITH and COZAD (1931) found that rickets in rats is not necessarily associated with acidosis nor tetany with alkalosis although an alkaline or neutral diet seemed to favour the production of tetany.

Most workers are now agreed that the excessive loss of minerals in the faeces in rickets is the result not of increased excretion through the gut-wall but of defective absorption in which the reaction of the bowel contents plays an important part. McCLENDON, BESSEL, LOWE and MEYER (1920) showed by direct electrometric investigation that normally the reaction of the small intestine in dogs and cats is on the acid side of neutrality. They also reported results indicating that in man the contents of the duodenum and jejunum have normally a pH below 7.0. In 1927 LLOYD ARNOLD confirmed these findings in dogs. As far as rickets is concerned, SCHLOSS in 1917 showed that in the active stage the reaction of the faeces is alkaline while it tended to become acid in the healing phase. REDMAN (1929) confirms this by noting a certain correlation between the mineral content and pH of the faeces of the rachitic children. Experimentally it has been shown by ZUCKER and MATZNER (1923) and JEPHCOTT and BACHARACH (1926) that in rats the active stage of rickets is associated with a definite alkaline reaction of the faeces, while during the process of healing induced by cod liver oil or ultraviolet light the reaction moves to a pH well below 7.0. In dogs GRAYZELL and MILLER (1928) were able to show by direct determination of the pH of the contents of the small intestine that the rickets producing diet of MELLANBY caused a change in reaction from acid to alkaline while the addition of cod liver oil to the food or exposure of the animal to ultraviolet light produced a return to an acid reaction of the contents. Similar findings were reported by TISDALL and PRICE (1927) in rats in which rickets had been produced by rachitogenic dietaries. On the other hand OSER (1928) and SHOHL and BING (1928) have reported that experimental rickets has been cured without any change in intestinal pH.

A change in the pH of the intestinal contents to the alkaline side would certainly account for defective absorption of calcium since, as has been shown by TELFER (1922-23), the solubility of calcium salts is dependent on the degree of acidity in the alimentary tract. FLOOD (1926) found that

rickets healed in infants much faster on hydrochloric acid milk than on any other food and attributed this to the fact that the acid overcame the high buffer content of milk which is of special importance in rickets where there is usually hypochlorhydria. FLOOD pointed out that elimination of the buffer effect rendered the calcium of the milk more accessible for absorption and cited the results of ZOTTERMANN who was able to increase the diffusible calcium of cow's milk by the addition of hydrochloric acid. It is necessary, however, to stress the fact that the rachitic process depends upon more than mere inability to absorb lime since in coeliac disease, which is characterised by a poor mineral absorption, there is only osteoporosis unless growth is taking place, when rickets supervenes.

Nevertheless the possibility remains that such results as those obtained by FLOOD (1926) are due merely to the fact that the pH of the intestinal contents is reduced with consequent increased absorption of minerals and promotion of calcification in the rachitic bones. In order to determine the effect of tissue acidosis in the production of rickets it is essential to induce a systemic acidosis without alteration of intestinal reaction. This was done by MORRIS and MACRAE (1932) who administered ammonium chloride to children with rickets and tetany. Ammonium chloride was chosen because it produces little if any change in the gut, so that the influence of acidosis on the tissues can be studied without any direct action on intestinal absorption. In three children there was a marked degree of active rickets indicated by radiograms taken at weekly intervals for three weeks prior to the commencement of the investigation: in addition signs of tetany were present. In a fourth child the radiograms showed that healing was already taking place before the investigation was commenced. No clinical signs of acidosis were manifest during the period of ammonium chloride administration which was continued for as long as 38 days in one of the cases with active rickets. These findings together with the fact that the changes in blood-chemistry did not differ from those observed in normal children subjected to similar treatment show that in active

rickets the ability to deal with acid is at least as good as normal. The most remarkable feature noted was the appearance of healing in the radiogram of the patient who was given the ammonium chloride for 38 days. The first sign of healing appeared 14 days after the administration of ammonium chloride was commenced: healing gradually increased until at 38 days it was quite definite although not nearly so marked as that which occurs with vitamin D preparations or ultra-violet light. The fact that healing took place during the administration of an acid-producing substance is strong evidence against the view that there is in rickets a shift of acid-base equilibrium to the acid side. It is true that the patient had signs of tetany but the fact that healing continued after these had disappeared indicates that the healing can take place even during the ingestion of a great excess of acid-producing substance.

This conclusion is strengthened when the metabolic results are examined. The differences between those occurring in health, healing rickets and active rickets can be summarised as follows.

Effect of NH_4Cl on Excretion and Retention.

	Normal	Healing rickets	Active rickets and tetany
<i>Urine.</i>			
Titrateable acidity	++	++	+
Ammonia	++	+++	+
Chlorine	+++	++	+
Lime	++	++	+
Phosphorus	++	++	+
<i>Faeces.</i>			
Lime	+	+	—
Phosphorus	+	+	—
<i>Retention.</i>			
Lime	—	—	+
Phosphorus	—	—	+

The use of an acid producing salt as a decalcifying agent is quite well known as a therapeutic measure for the correction of deformities. In health and healing rickets, however, the decreased retention of lime and phosphorus following ammonium chloride administration is in marked contrast to what occurs in active rickets. Although ammonium chloride was chosen as the acid-producing substance because of its neutrality in the gut, the possibility must be conceded of a decrease in the pH of the intestinal contents due to alteration of the composition of the body fluids. It may further be urged that if the absorption of minerals is thus facilitated, the increased retention in active rickets is merely due to the fact that the lime-starved bones utilise so much of the extra calcium and phosphorus available that the normal withdrawal of these substances is completely overshadowed. This contention cannot, however, be upheld in view of the results obtained in the case of healing rickets. The mineral retention was in this child reduced during the ammonium chloride period just as in the normal subject in spite of the fact that, healing having just commenced, there was still a marked degree of osteoporosis visible in the skiagram. To explain the effect of ammonium chloride in increasing the retention of lime and phosphorus in active rickets it therefore seems necessary to assume that some change takes place which enables the tissues of the patient with active rickets to fix calcium and phosphorus. If this assumption be granted, the corollary must be drawn that in addition to a defect in the absorption of minerals from the intestine there also exists in or around the tissues a condition which prevents the fixation of lime and phosphorus. As regards the nature of the abnormal state of affairs in the tissues there is little that can be said. Nevertheless the fact that an acid-producing salt like ammonium chloride can during the active stage of rickets lead to an increased fixation of lime and phosphorus is in direct opposition to the suggestion that in active rickets acidosis is either a causal or an associated factor. In this connection two other findings, the subnormal increase in urin-

ary acidity and the high retention of chlorine, are of some interest.

The subnormal increase in urinary acidity might at first glance be attributed to the diminished output of urinary phosphorus with consequent reduction in the amount of acid phosphate, a substance which is largely responsible for the degree of titratable acidity. This explanation is not, however, very satisfactory since the renal excretion of phosphorus during ammonium chloride ingestion is high, relative to the increase in titratable acid. It would appear, therefore, that in these cases there is a tendency for acids to be retained.

GYÖRGY, POPOVICIU and SANO (1933) have shown that the development of rickets in rats is influenced by the amount of sodium chloride in the diet and that when NaCl forms ten per cent. of the food intake rickets is prevented. They mention the old hypothesis of ZWEIFEL that rickets and osteomalacia are in reality due to deficiency of sodium chloride in the diet but discount it, at any rate to a large extent, since a NaCl concentration of ten per cent. in the diet is excessively high. In our experience over a considerable number of cases of infantile rickets the retention of chlorine is high only when there are signs of tetany. The high retention of chlorine has probably therefore little to do with the rachitic process *per se* but is almost certainly associated with tetany.

SECTION B.

The Rôle of Phosphate Retention in the Pathogenesis of Infantile Tetany.

HESS, WEINSTOCK, BENJAMIN and GROSS (1931) have shown that in animals in which rickets has been induced by a high calcium, low phosphorus diet, tetany can be produced by a sudden increase of the phosphorus intake. KARELITZ and SHOHL (1927), and SHOHL, BENNETT and WEED (1928) found that in animals with rickets due to a diet poor in phosphorus the administration of alkaline or neutral phosphates led to

attacks of tetany. These results cannot, however, be applied to the pathogenesis of infantile tetany since rickets in the infant is not the result of an insufficient intake of phosphorus. SHELLING and GOODMAN (1934) found that the symptoms of parathyroid tetany in two adult patients although controlled with difficulty by means of a high calcium intake even with abundant vitamin D rapidly disappeared when the phosphorus of the diet was greatly reduced.

ROMINGER, MEYER and BOMSKOV (1930—31) consider that the rachitic process whether occurring in the infant or produced experimentally may be divided into four stages. (1) Poor phosphorus, and fairly good calcium retention with moderate clinical and X-ray signs. (2) Poor phosphorus and poor calcium retention with marked clinical and X-ray signs. (3) High phosphorus but low calcium retention — the stage of commencing healing where more phosphorus is retained than can be deposited in the bones. (4) High phosphorus and high calcium retention — healing more advanced. They have given figures to show that in infancy the first phase of healing rickets is associated with a great increase in phosphorus retention without a simultaneous rise of calcium storage and state that the frequent occurrence of tetany in this phase is the result of the unbalanced increase of phosphorus retention which leads to a fall in serum calcium owing to deposition of calcium phosphate in the bones. HOTTINGER (1929) reported cases of rickets in which the calcium retention increased more rapidly than that of phosphorus but ROMINGER explained this away by stating that these patients had already reached stage three before the investigations were commenced.

In experimental work also, HULDSCHINSKY (1920) and ULLRICH (1929) were able to demonstrate ossification radiographically in a stage of rickets associated with tetany. In rachitic animals the high phosphorus metabolism of fasting was shown by CAVINS (1924), WILDER (1929) and SHOHL, BROWN, CHAPMAN, ROSE and SAURWEIN (1932), to be frequently associated with tetany.

The view that rachitic tetany is the result of phosphate

Table 8.

Showing Retentions of Lime and Phosphorus During Early Stages of Healing of Rickets.

Name	Age in years	Weight in kg.	Retentions g. per day		Signs of healing. (radio-graphic)	Signs of tetany
			CaO	P ₂ O ₅		
J. P.	1, 5/12	8.50	0.549	0.637	+	0
D. B.	3, 9/12	10.58	1.438	1.363	0	0 Serum Ca 7.3 mg. %
H. W.	1, 1/12	8.53	0.459	0.693	0	0
J. P.	1, 1/12	6.84	1.058	1.062	0	0 Serum Ca 9.1 mg. %
J. Mc N.	2, 2/12	11.80	0.673	0.558	+	0
R. F.	3, 2/12	14.08	0.829	0.719	0	0
M. R.	2, 1/12	9.84	0.786	0.513	+	0 Serum Ca 8.5 mg. %
J. F.	2, 2/12	8.90	0.461	0.656	0	0 Serum Ca 8.7 mg. % " P 4.8 mg. %
A. G.	2, 6/12	9.10	0.595	0.693	+	+
J. M.	10/12	7.40	0.361	0.578	0	+ Serum Ca 7.9 mg. % " P 4.0 mg. %
J. C.	1, 11/12	8.92	1.111	0.870	+	+ ¹ Serum Ca 5.3 mg. % " " " 4.0 mg. % " " " 3.4 mg. % " " " 4.1 mg. %

¹ First figure is value obtained two days prior to commencement of metabolic period.

² Second figure obtained on last day of period.

In all cases period of investigation lasted seven days.

retention is thus very attractive since it fits in with a large number of well authenticated findings such as the frequent occurrence of tetany immediately after the commencement of vitamin D therapy and would explain the reduction of serum calcium and increase of serum phosphorus. Nevertheless the conclusion that excessive phosphorus retention is the cause of tetany is not justified unless it can be shown first, that tetany in association with rickets only occurs when there is excessive retention of phosphorus and second, that tetany

occurs when excessive retention of phosphorus without simultaneous increase of calcium storage is induced in a subject with depleted mineral stores.

In a series of eleven rachitic patients showing indications of very early healing six had a larger retention of P_2O_5 than CaO: in the other five the reverse was the case (Table 8). Three had signs of manifest tetany during the period of investigation: in two of these the retention of P_2O_5 was the greater and in the third that of CaO. The last case (J. C.) is worthy of special mention since during the period of investigation the CaO retention was as high as 124 mg. per kilo. body weight per day, whereas that of P_2O_5 was 98 gm. Despite this excess retention of CaO the serum calcium fell from 5.3 mg. % to 4.0 mg. % and the serum phosphorus rose from 3.4 mg. % to 4.0 mg. %. Furthermore the retentions of lime and phosphorus ran parallel (Figs. 1 and 2) in the two subjects, E. B. and J. W., whose investigation was reported in the previous section, although only one had any signs of tetany. This is in accord with the observations of SCHABAD (1909) and BEREND (1913) that in tetany as in rickets the increased excretion of phosphorus ran parallel with that of calcium. An even more striking criticism of the rôle of phosphate retention in the pathogenesis of infantile tetany is afforded by the undernoted analytical data taken from ROMINGER, MEYER and BOMSKOV's paper (1930). The following is a summary of the essential details of their patient.

H. G. aet. 1 year. Over a period of 12 days the daily retentions were CaO 390 mg.: P_2O_5 150 mg. and the serum calcium and phosphorus 7.6 mg. % and 7.6 mg. % respectively.

The signs of tetany were present throughout. Thus tetany can exist although the retention of phosphorus is much lower than that of calcium. Furthermore the serum phosphorus was high although the retention was poor, indicating that a high serum value is no indication of »stasis».

Data are also available to show that during the healing of rickets a great excess retention of phosphorus over calcium may occur without the appearance of tetany.

Table 9.

Showing Excretion and Retention of Lime and Phosphorus
for the Various Periods.

(Average Daily Figures) — Case W. R.

Period	CaO				P ₂ O ₅			
	Intake	Output		Retention	Intake	Output		Retention
		Urine	Faeces			Urine	Faeces	
1	1.946	0.044	1.126	0.776	2.851	0.918	0.863	1.070
2	1.937	0.030	1.925	— 0.018	2.899	0.850	1.479	0.570
3	1.960	0.036	0.726	1.198	2.931	0.835	0.545	1.550
4	1.947	0.031	1.112	0.804	2.901	1.107	0.877	0.917
5	1.951	0.020	0.818	1.113	2.865	0.542	0.620	1.708
6	1.951	0.038	1.041	0.872	2.885	0.702	0.826	1.357
7	1.945	0.038	1.030	0.877	2.878	0.789	0.856	1.183
8	1.964	0.043	0.873	1.048	2.865	0.965	0.607	1.293
9	1.948	0.043	0.770	1.135	2.898	0.917	0.548	1.433
10	1.954	0.034	0.773	1.143	2.811	0.891	0.493	1.427
11	1.950	0.038	0.261	1.651	2.776	0.878	0.111	1.787
12	1.950	0.032	0.232	1.686	2.831	1.041	0.173	1.617

Period 1. 7 days. No treatment.

Periods 2—7. 21 days. Ostelin 9 min. daily.

Periods 8—12. 18 days. Adexolin 3 min. daily.

The following are the details of one of our cases which illustrates this point.

W. R., male, aet. 4 1/2 years. He thrived well till 2 years old when he had a febrile illness. Since then he has been unable to walk. On admission he was a small child, height 76 cm. (normal 101 cm.), weight 9.3 kg. (normal 17 kg.) with enlargement of the epiphyses, beading of ribs, and bowing of femora and tibiae. Radiograms showed severe rickets with multiple fractures. A test meal revealed free hydrochloric acid in the gastric juice but in subnormal amount (15.6 c.c. N/10 per 100 c.c.). Prior to the first metabolism period the X-ray showed callus formation at the site of a fracture and at the end of the week the X-ray

Retention of CaO and P_2O_5 in mg. per kilo. per Day after administration of Vitamins A and D.

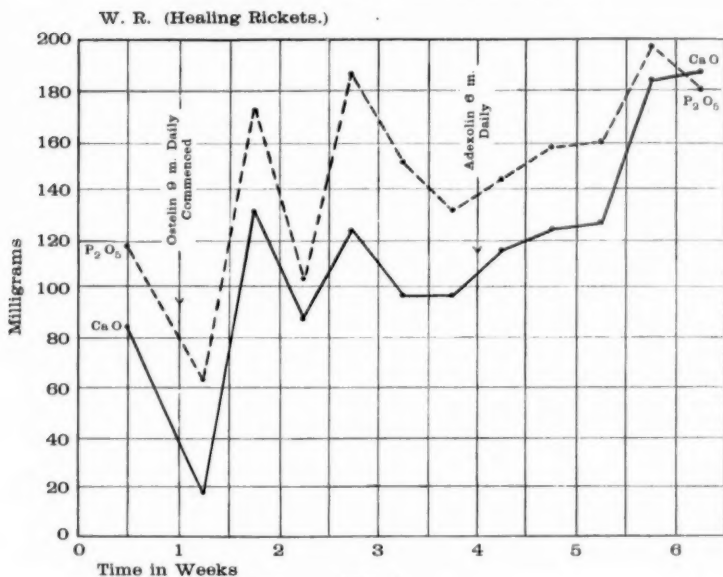


Fig. 5.

showed signs of early healing. Vitamin D (Ostelin 9 minims daily) was then given for three weeks at the end of which time healing was slightly more marked. Thereafter a mixture of vitamin A and D (adexolin, 6 minims daily) was given and within eighteen days healing was much more marked.

The results of the urinary and faecal analyses are given in Table 9 and the retentions of lime and phosphorus are graphically represented in Fig. 5. Throughout the whole investigation until the last three days the retention of P_2O_5 was higher, frequently in a very marked degree, than that of lime but at no time was there any suspicion of tetany latent or manifest. One other point is worth mentioning, namely, the sudden diminution in calcium retention (biphasic effect) immediately after the commencement of vitamin D therapy.

ROMINGER, MEYER and BOMSKOV (1930) also provide good examples of high phosphorus-low calcium retention without tetany. The following two instances, taken from their work, are worth quoting.

1) L. S., aet. 5/12 years. Daily retention 6 days before commencement of vigantol treatment CaO 85 mg.: P_2O_5 420 mg. Daily retention for 9 days after commencement of vigantol treatment CaO 250 mg.: P_2O_5 510 mg. This prolonged excess retention of phosphorus was not associated with any of the manifestations of tetany.

2) W. A., aet. 8/12 years. The data of mineral retention of this case are presented in Table 10.

Table 10.

Period	Date	Retentions (mg.)		Signs of Tetany
		CaO	P_2O_5	
1	9—12.12.30	50	100	++
2	12—15.12.30	0	—390	++
3	15—18.12.30	—280	430	++
4	18—21.12.30	—280	530	—+
5	21—24.12.30	—140	380	—+
6	24—27.12.30	—70	270	—+
7	27—30.12.30	—210	670	0

Two points are worthy of note. In the first place during the periods »1» and »2», signs of tetany were present despite the loss of phosphorus. Secondly, in period 7 the signs of tetany had gone although for the previous fifteen days there had been quite a marked retention of phosphorus associated with continued loss of calcium.

We have taken the opportunity in two cases to determine the effect of increasing the intake of phosphorus when the retention of calcium was poor. The first patient W. B. was the subject of coeliac disease with very marked osteoporosis while the second J. W. showed indications of healing rickets but in the very early stage. Phosphorus was administered as

the dihydrogen salt in the first case and as the disodium salt in the second. The mineral retention was estimated for one week before administration of phosphate and from the fourth to tenth days (inclusive) of phosphate ingestion. The results are given in Table 11.

Table 11.

Showing Effect of Administration of Phosphate on Excretion and Retention of Lime and Phosphorus.

(Average Daily Figures).

Name	Phosphate given	CaO				P ₂ O ₅			
		Intake	Output		Retention	Intake	Output		Retention
			Urine	Faeces			Urine	Faeces	
W. B.	—	0.978	0.065	1.577	-0.669	1.495	0.562	0.998	-0.064
	NaH ₂ PO ₄	0.976	0.126	0.823	0.026	3.007	0.967	0.756	1.284
J. W.	—	1.678	0.044	0.871	0.763	2.299	0.355	0.911	1.033
	Na ₂ HPO ₄	1.721	0.038	1.783	-0.100	4.024	0.541	1.993	1.490

In neither case was there any manifestation of tetany although the administration of phosphate was followed by a marked increase in phosphorus retention. In case J. W. the phosphate was given regularly for five weeks; despite this extra intake no symptoms or signs of tetany made their appearance. SALTER, FARQUHARSON and TIBBETS (1932) found that administration of either the acid or alkaline phosphate led to retention of about twenty-five per cent. and the appearance in the faeces of another twenty-five per cent. In the patient with coeliac disease who was given acid phosphate 84.9 per cent. was retained, the remainder being excreted in the urine. Administration of alkaline phosphate to the patient with healing rickets led to retention of 26.5 per cent. and the appearance of 62.7 of the extra phosphorus in the faeces. 15.1 and 10.8 per cent. respectively was found in the urine.

FARQUHARSON, SALTER, TIBBETS and AUB (1931) found that neither the acid nor the alkaline phosphate produced any change in the urinary or faecal excretion of lime but ORR, HOLT, WILKINS and BOONE (1924) stated that in children ingestion of excess phosphorus caused an increased loss of calcium in the faeces. In the present two cases the acid salt prevented a fairly large negative balance while the alkaline phosphate converted a large positive, to a slight negative, retention of lime.

Table 12.

Case J. W. Showing Effect of Administration of Na_2HPO_4 (3 g. daily) on the Composition of the Urine.

(Daily Figures.)

Period (7 days)	Vol. c.c.	Titrat. acid c.c. N/10	Ammonia c.c. N/10	Urea g.	NaCl g.	CaO g.	P_2O_5 g.	Total N. g.
1	483	29.0	249.4	6.016	0.945	0.044	0.355	3.519
2	653	20.2	299.6	6.762	—	—	—	3.719
3	707	0.0	462.7	8.215	1.299	0.038	0.541	4.634

The urinary output of ammonia and titratable acid was estimated in the second case (Table 12). The increase in urinary ammonia is in contradistinction to what happens in healthy subjects in whom FARQUHARSON, SALTER and AUB (1931) found a reduction of urinary ammonia after the ingestion of disodium phosphate. Even with the acid phosphate FARQUHARSON, SALTER, TIBBETS and AUB (1931) could detect no appreciable effect on the ammonia output.

It is apparent from the results of the present work as well as the data obtained from the work of ROMINGER, MEYER and BOMSKOV (1930) that tetany complicating rickets may be present without excessive retention of phosphorus over calcium and that excessive retention of phosphorus may occur without any manifestation of tetany. This conclusion is strengthened by a consideration of the distribution of the retained phosphorus.

Table 13.

Showing Retention of »Excess Phosphorus» in Rachitic Patients with and without Tetany.

Name	Weight kg.	Retention g. per day		Amount of P_2O_5 required for deposition of Ca in bone	Excess P_2O_5	Signs of tetany
		CaO	P_2O_5			
W. B.	9.4	0.026	1.284	0.020	1.264	0
J. W.	6.5	0.763	0.911	0.572	0.339	0
		-0.100	1.490	0.060	1.490	0
E. B.	8.5	0.168	0.283	0.126	0.157	
		0.593	0.639	0.445	0.194	
		1.101	1.103	0.826	0.277	0
T. R.	9.3	1.187	1.576	0.890	0.686	0
		0.611	0.972	0.458	0.514	0
		0.776	1.069	0.582	0.487	0
		0.808	1.213	0.606	0.607	0
		1.332	1.512	0.999	0.513	0
A. G.	9.10	0.595	0.693	0.446	0.247	+
J. M.	7.40	0.361	0.578	0.271	0.307	+
J. C.	8.92	1.111	0.870	0.833	0.037	+

It is generally held that calcium is deposited in bone as a mixture of carbonate and phosphate and that the ratio of calcium to phosphorus is approximately 2.20 to 1. Thus every gram of CaO retained requires about 0.75 gram of P_2O_5 . In Table 13 are shown the amounts of P_2O_5 retained in excess of that necessary for deposition in the bone as calcium phosphate. It is evident that this »excess phosphorus» may be very high without any appearance of tetany, latent or manifest. Indeed in Case E. B. (Table 13) in period 3 the retention of »excess phosphorus» was about forty per cent. greater than in period 2 although the signs of tetany had completely disappeared. Of even greater interest is case J. C. where

the excess phosphorus was only 37 mg. per day, the smallest amount recorded in the series, although the signs of tetany were manifest.

It may therefore be stated that there is a large body of evidence which is against the view that increased retention of phosphorus plays an important immediate role in the pathogenesis of tetany. CAVINS (1924) and WILDER (1929) observed in animals rendered rachitic by a phosphorus-poor diet that complete inanition led to an increase of blood phosphate and reduction of serum calcium with the appearance of tetany: each concluded that it is not so much the increase in phosphorus retention as the rise in the inorganic moiety of phosphorus of the plasma which produces tetany, presumably by inactivating some of the calcium. This view is hardly tenable in view of the fact that tetany frequently occurs when the serum phosphorus is much below normal (Table 1). Thus it appears justifiable to conclude that while there is a disturbance of phosphorus metabolism in infantile tetany the relationship is not one of cause and effect.

Summary.

There is no evidence that acidosis is either a causal or associated factor in infantile rickets. There is an increased urinary output of ammonia but the fact that it is associated with a diminution in the titratable acidity of the urine renders it unlikely that there is a condition of acidosis present. This conclusion is further strengthened by the fact that healing of rickets as evidenced by increased retention of minerals and X-ray signs, may take place during prolonged administration of an acid-producing substance.

Infantile tetany is characterised by an increased retention of chlorine but there is no evidence of any disturbance of acid-base equilibrium as a causal or associated factor.

The retentions of calcium and phosphorus may run parallel even in the presence of tetany. Furthermore the phosphorus retention may be proportionately greater than that of calcium

during spontaneous healing or following vitamin D therapy without any manifestations of tetany. Even the administration of large doses of phosphate leading to a great increase in the retention of phosphorus with a diminution in that of lime does not necessarily lead to the appearance of tetany although the calcium stores of the body have been previously greatly depleted. These results indicate that tetany complicating rickets may occur without an excessive retention of phosphorus over calcium and that excessive retention of phosphorus may take place without any manifestation of tetany. It therefore seems justifiable to conclude that phosphate retention is not the dominating factor in the pathogenesis of infantile tetany.

The authors are indebted to Prof. G. B. FLEMING for much helpful advice. They desire to express their thanks to the Medical Research Council for personal grants to two of them (S. G. and N. M.)

References.

- ANDERSON, G. H. and GRAHAM, S. G. *Quart. J. Med.*, Oxford, 1924, xviii, 62.
- ARNOLD, L. *Klin. Wschr.*, Berlin, 1927, vi, 607.
- BAUER, W., MARBLE, A. and CLAFLIN, D. *J. Clin. Inv.*, New York, 1932, xi, 1.
- BEREND, *Monatsschr. Kinderh.* quoted by Aschenheim, *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.*, Berlin, 1919, xvii, 153.
- BINGER, L. *J. Phar., Exp. Therap.*, Baltimore, 1917, x, 105.
- BLUM, L., DELAVILLE, M. and VAN CAULAERT. *Presse med.*, Paris, 1925, xxxiii, 801.
- BOSANYI, A. *Jahrb. f. Kinderh.*, Berlin, 1927, cxvii, 240.
- BROCK, J. and WELCKER, A. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1927, xliii, 193.
- BRUHL, *Monatsschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1932, liii, 1. quoted by Shohl 1933.
- BURGESS, N. and OSMAN, A. A. *Lancet*, London, 1924, i, 281.
- CALVIN, J. K. and BOROVSKY, M. P. *Amer. J. Dis. Child.*, Chicago, 1922, xxiii, 238.
- CAVINS, A. W. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1924, lix, 237.
- DEGKWITZ, R. *Klin. Wschr.*, Berlin, 1934, xiii, 201.
- DRUCKER, P. *Acta Paediatr.*, Uppsala, 1927, vi Supplem., 1.

- DRUCKER, P. and FABER, F. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1926, lxxviii, 57.
- ELIAS, H. and KORNFELD, F. *Klin. Wschr.*, Berlin, 1923, ii, 1206.
- FARQUHARSON, R. F., SALTER, W. T. and AUB, J. C. *J. Clin. Inv.*, New York, 1931, x, 251.
- FARQUHARSON, R. F., SALTER, W. T., TIBBETS, D. M. and AUB, J. C. *J. Clin. Inv.*, New York, 1931, x, 221.
- FASOLD, H. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1931, 1, 651.
- FLOOD, R. G. *Amer. J. Dis. Child.*, Chicago, 1926, xxxii, 350.
- FORD, F. J. *Arch. Dis. Child.*, 1931, vi, 209.
- FRANK, E., NOTHMANN, M. and WAGNER, A. *Klin. Wschr.*, Berlin, 1923, ii, 405.
- FREUDENBERG, E. and GYÖRGY, P. *Munch. med. Wschr.*, München, 1922, lxi, 422.
- FREUDENBERG, E. and WELCKER, A. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin 1926, xli, 466.
- GERSTENBERGER, H. J., HARTMAN, J. J., RUSSELL, G. R. and WILDER, T. S. *J. Amer. Med. Assoc.*, Chicago, 1930, xciv, 523.
- GRAYZELL, D. M. and MILLER, E. G. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1928, lxxvi, 423.
- GYÖRGY, P. *Jahrb. f. Kinderh.*, Berlin, 1922, xcix, 104.
- . *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, Berlin, 1923, xxxviii, 9.
- . *Ergeb. inn. Med. u. Kinderh.*, Berlin, 1929, xxxvi, 752.
- . *Klin. Wschr.*, Berlin, 1930, ix, 102.
- GYÖRGY, P., KAPPES, F. and KRUSE, F. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1926, xli, 700.
- GYÖRGY, P., POPOVICIU, G. and SANO, T. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1933, lv, 442.
- HANSEN, Quoted by Drucker, 1927.
- HASSELBALCH, K. *Bioch. Ztschr.*, Berlin, 1916, lxxiv, 18.
- . *Bioch. Ztschr.*, Berlin, 1916, lxxviii, 112.
- HESS, A. F. "Rickets, Osteomalacia and Tetany", Phila., 1929, 133; 168.
- HESS, A. F., CALVIN, J. K., WANG, C. C. and FLETCHER, A. *Amer. J. Dis. Child.*, Chicago, 1923, xxvi, 271.
- HESS, A. F. and MATZNER, N. J. *J. Amer. Med. Ass.*, Chicago, 1924, lxxxii, 1604.
- HESS, A. F., WEINSTOCK, M., BENJAMIN, H. R. and GROSS, J. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1931, xc, 737.
- HESS, A. F., WEINSTOCK, M., RIVKIN, H. and GROSS, J. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1930, lxxxvii, 37.
- HODGSON, A. *Lancet*, London, 1921, ii, 945.
- HOLLO, I. *Bioch. Ztschr.*, Berlin, 1924, cl, 496.
- HOLLO, I. and WEISS, S. *Wien. klin. Wschr.*, 1926, ii, 1422, quoted by György, 1929.
- HOLT, L. E., LA MER, V. K. and CHOWN, H. B. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1925, lxiv, 509, 567.

- HOTTINGER, A. *Monatsschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1925, xxx, 497. quoted by György, 1929.
- . *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1929, xlvii, 341.
- HOWLAND, J. and MARRIOTT, W. McK. *Bull. J. Hopk. Hosp.*, Baltimore, 1918, xxix, 235.
- HULDSCHINSKY, K. *Deutsch. Med. Wschr.*, Leipzig, 1920, xlv, 712.
- IVERSEN and LENSTRUP. quoted by Drucker, 1927.
- JEPHCOTT, H. and BACHARACH, A. *Bioch. J.*, London, 1926, xx, 1351.
- JEPPSSON, K. and AF KLERCKER, K. O. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1921, xxviii, 71.
- JOHANNSEN, N. *Acta Paediatr.*, Uppsala, 1924, iii, 168.
- JONES, M. R. *J. Amer. Med. Ass.*, Chicago, 1924, lxxxii, 439.
- KARELITZ, S. and SHOHL, A. T. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1927, lxxiii, 655.
- AF KLERCKER, K. O. and ODIN, M. *Acta Paediatr.*, Uppsala, 1925, v, 79.
- KROETZ, C. *Klin. Wschr.*, Berlin, 1927, vi, 1171.
- LENHARDT and CHAPTAL. quoted by György, 1929.
- LESSE, E., TURPIN, R. and GUILLAUMIN, C. O. *Rev. Franc. de Pediatr.*, 1925, i, 40.
- LIEGEOIS, P. and LEFEVRE, J. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, Paris, 1928, xeviii, 1445. 1931, cii, 357.
- MCCLENDON, J. F. *Amer. J. Physiol.*, Baltimore, 1922, lxi, 373.
- MCCLENDON, J. F., BISSELL, F. S., LOWE, F. R. and MEYER, P. F. *J. Amer. Med. Ass.*, Chicago, 1920, lxxv, 1638.
- MELLANBY, E. *Med. Res. Council Spec. Report*, 93, London, 1925.
- MORRIS, N. and MACRAE, O. *Arch. Dis. in Child.*, London, 1932, vii, 47.
- NITSCHKE, A. and SCHNEIDER, M. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1932—33, liv, 1.
- NOTHMANN, M. and GUTTMAN, E. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Berlin, ci, 28.
- ORR, W. J., HOLT, L. E., WILKINS, L. and BOONE, F. H. *Amer. J. Dis. Child.*, 1924, xxviii, 574.
- OSER, B. L. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1928, lxxx, 487.
- PRITCHARD, E. *Brit. Med. J.*, London, 1923, i, 887.
- REDMAN, T. *Bioch. J.*, London, 1929, xxiii, 256.
- ROHMER, P. and WÖRINGER, P. *Rev. franc. de Pediatr.*, Paris, 1921, i, 290.
- ROMINGER, E., MEYER, H. and BOMSKOV, C. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, Berlin, 1930, lxxiii, 343.
- . *Klin. Wschr.*, Berlin, 1931, x, 1342.
- . *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, Berlin, 1931, lxxviii, 259.
- SALTER, W. T., FARQUHARSON, R. F. and TIBBETS, D. M. *J. Clin. Inv.*, New York, 1932, xi, 391.
- SALVESEN, H. A., HASTINGS, A. B. and MCINTOSH, J. F. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1924, lx, 311.
- SAMUEL, E. L. and KUGELMASS, I. N. *Amer. J. Dis. Child.*, Chicago, 1930, xxxix, 687.

- SATKE, O. and BARTOLOMEY, R. *Wien Arch. f. inn. Med.*, Wien, 1930, xx, 121.
- , Abstract in *Amer. J. Dis. Child.*, Chicago, 1930, xl, 863.
- SCHABAD, *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1909, lxvii, 454.
- SCHEER, K. *Jahrb. f. Kinderh.*, Berlin, 1922, xevii, 130.
- SCHLOSS, E. *Ergebn. inn. Med. u. Kinderh.*, Berlin, 1917, xv, 55.
- SHELLING, quoted by Shohl *et alii*. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1932, xeviii, 215.
- SHELLING, D. H. and GOODMAN, M. J. *J. Amer. Med. Ass.*, Chicago, 1934, cii, 669.
- SHOHL, A. T. *Annual Review of Biochemistry*, 1933, ii, 207.
- SHOHL, A. T., BENNETT, H. B. and WEED, K. L. *J. Biol. Chem.*, 1928, lxxviii, 181.
- , *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, New York, 1928, xxv, 669.
- SHOHL, A. T. and BING, F. C. *Amer. J. Physiol.*, Baltimore, 1928, lxxxvi, 633.
- SHOHL, A. T. and BROWN, H. B. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1929, lxxxiv, 501.
- SHOHL, A. T., BROWN, H. B., CHAPMAN, E. E., ROSE, C. S. and SAURWEIN, E. M. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1932, xeviii, 215.
- SHOHL, A. T., BROWN, H. B., ROSE, C. S. and COZAD, F. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1931, xcii, 711.
- SOKOLOVITCH, M. *Arch. Dis. in Child.*, London, 1931, vi, 183.
- TELFER, S. V. *Quart. J. Med.*, Oxford, 1922—23, xvi, 45, 63.
- , *Quart. J. Med.*, Oxford, 1923—24, xvii, 245.
- TEZNER, O. *Monatsschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1925, xxix, 207. Quoted by Drucker, 1927.
- TISDALL, F. and PRICE, H. W. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, Baltimore, 1927, xli, 432.
- TURPIN. La Tetanie infantile. quod by Drucker, 1927.
- ÜLLRICH, O. *Ztschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1929, xlvii, 105, 581.
- UNDERHILL, F. P., TILESTON, W. and BOGERT J. *J. Metab. Res.*, 1922, i, 724.
- WILDER, T. S. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, 1929, lxxxi, 65.
- ZEHNTER, E. N. and FONCIN, R. *Arch. de Med. des Enfants*, Paris, 1924, xxvii, 11.
- ZUCKER, T. F., JOHNSON, W. C. and BARNETT, M. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, New York, 1922, xx, 20.
- ZUCKER, T. F. and MATZNER, M. J. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, New York, 1923, xxi, 186.

AUS DER STÄDTISCHEN ENTBINDUNGSANSTALT (VORSTAND: DR. MAUNO SCHRODERUS) UND AUS DEM LABORATORIUM DES STADT-KRANKENHAUSES (VORSTAND: DR. TOIVO SEPPÄ) IN VIIPURI.

Untersuchungen über den Blutdruck und den Reststickstoff des Blutes beim Neugeborenen, mit besonderer Berücksichtigung der Kinder von Nierengestosemüttern.

Von

T. SALMI.

z. Z. Assistent an der Universit. Kinderklinik zu Helsinki.

Die Blutdruckmessung hat in der klinischen Paediatric keine sehr breite Anwendung gefunden, obgleich die ersten Erwähnungen über Messungen des kindlichen Blutdruckes schon aus dem vorigen Jahrhundert stammen. So hat v. BASCH im Jahre 1884 die Blutdruckmessung bei Kindern vorgeschlagen und sie auch in der Praxis anwendbar gestaltet; er mass den Blutdruck mit dem von ihm erdachten Sphygmomanometer an 68 Kindern im Alter von 3 Monaten bis zu 14 Jahren. Seitdem sind zahlreiche Untersuchungen auf diesem Gebiet veröffentlicht worden (FRIEDEMANN, NEU, SSLADKOFF, BERETTA, COOK, TRUMPP, OPPENHEIM u. BAUCHWITZ, WOLFENSOHN-KRISS, EMINET, SALLE, GORDON, LEITAÓ, BALÁRD, KATZENBERGER, VIERORDT, NIRNHEIM, SCHROETER, KOESSLER, EDDA MEYER, SUNDAL u. a.); doch behandeln diese alle beinahe ausschliesslich Beobachtungen aus dem Ende der Säuglingszeit und aus späteren Zeitabschnitten des Kindesalters und berühren nur im Vorbeigehen den Blutdruck des Neugeborenen. Auf Erwähnungen des Blutdruckes beim Neugeborenen stösst man bei NEU, TRUMPP, COOK, VIERORDT, SSLADKOFF, BERETTA, OPPENHEIMER u. BAUCHWITZ. Systematisch hat den Blutdruck des Neugeborenen als erster der Franzose BALÁRD (1912) nach

dem oscillographischen Verfahren untersucht. Er machte seine Beobachtungen an 40 Kindern, vom Moment der Geburt des Kindes an stündlich, im Laufe von 12 Stunden, und weiterhin täglich im Laufe von 10 Tagen. Im Jahre 1921 nahm BALÁRD noch eine gleichartige Untersuchung vor. Im Jahre 1920 untersuchten SEITZ u. BECKER nach dem palpatorischen Verfahren mit dem Sphygmomanometer von RIVA-ROCCI 102 Neugeborene. Sie heben hervor, dass die von den früheren Forschern erhaltenen Werte im Allgemeinen zu hohe sind, da die geringe Grösse der Herzenergie, welche durch die relativ kleine Muskelmasse des linken Ventrikels bedingt ist, der geringe Widerstand in den Arterien, der eine Folge ihrer relativen Weite und der in ihnen herrschenden geringen Spannung ist, und das geringe Blutvolumen niedrigere Druckwerte bedingen mussten. Der Umstand, dass die an der Nabelarterie (RIBEMONT) und an Schafsfoeten (COHNSTEIN u. ZUNTZ) erhaltenen Werte beträchtlich höher sind, als SEITZS u. BECKERS, spricht jedoch nicht gegen die Richtigkeit ihrer Ergebnisse, da »die Druckverhältnisse in der Nabelarterie einen unbedingten Rückschluss auf die des übrigen Körpers, besonders nach dem Einsetzen der Atmung, nicht mehr gestatten. Unter dieser Einschränkung würden die Ergebnisse von RIBEMONT, die an menschlichen Neugeborenen bei noch kräftig pulsierender Nabelarterie Werte von 64 mm. Hg vor, und 48 mm. Hg nach Einsetzen der Atmung ergaben . . .« Der Druck fällt also sofort nach der Geburt mit dem Einsetzen der Atmung. Der bei den Neugeborenen zu Tage tretende niedrige Blutdruck ist jedoch durchaus nicht als Ausdruck einer physiologischen Minderwertigkeit anzusehen, vielmehr ist sein schnelles Ansteigen während der ganzen Neugeborenen-Periode als ein Zeichen von funktionellem Anpassungsvermögen, welches vom extrauterinen Leben gefordert wird, aufzufassen. — Den Blutdruck des Neugeborenen haben ausserdem im Jahre 1923 REIS u. CHALOUPEK und im Jahre 1924 RUCKER u. CONNELL systematisch untersucht. Über die Resultate der eben erwähnten Forscher Näheres im Zusammenhang mit der Besprechung unseres eigenen Materials.

Es ist die Meinung ausgesprochen worden, dass der Reststickstoffgehalt des Blutes in gewissen Fällen in einem Verhältnis zum Blutdruck steht. So haben v. MONAKOW u. MAYER und später VOELCKER die Ansicht ausgesprochen, dass die Blutdrucksteigerung bei der Harnretention von der Anhäufung des Reststickstoffes im Blute abhängt. Diese Auffassung ist allerdings von vielen Forschern bestritten worden (PEACOCK, FULL, OPPENHEIMER u. a.). UMBER u. ROSENBERG äussern sich dahin, dass die Stickstoffretention den Blutdruck um 30—40 mm. erhöhen kann, wie z. B. bei der mechanischen oder der Sublimatanurie. Andere Forscher, z. B. LICHTWITZ, KYLIN u. a., nehmen an, dass es keinen inneren Zusammenhang zwischen Blutdruck und Reststickstoff gibt. BOEHMINGHAUS hat beobachtet, dass der Reststickstoff im Blute zunimmt, wenn bei Entleerung der Blase der Blutdruck jäh abfällt. Den Grund dafür sieht er jedoch in der Oligurie oder der ungenügenden Ausscheidung der den Harn bildenden Stoffe. NICOLAYSEN wiederum hat festgestellt, dass nach Operationen der Reststickstoff oft zunimmt, während der Blutdruck sinkt. Er sieht darin jedoch keinen wechselseitigen Zusammenhang. ELFVING jedoch hat in seinen, die Nierenfunktion der Prostatiker betreffenden, Untersuchungen nachgewiesen, dass Blutdruck und Reststickstoff des Blutes in seinen Fällen in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zu einander stehen.

Bei der Inangriffnahme der Untersuchungen über den Blutdruck beim Neugeborenen, schien es uns von Interesse, unsere Aufmerksamkeit auch den Reststickstoffwerten des Blutes zuzuwenden, besonders da diese Untersuchungen relativ leicht auszuführen waren. Viele Lebensfunktionen treten beim Neugeborenen viel klarer und einfacher zu Tage als im späteren Alter, in welchem allherhand sekundäre Nebenfaktoren störend einwirken können. Daher können die aus vorliegenden Untersuchungen erhaltenen Resultate auch eine allgemeinere Bedeutung haben.

Ausserdem sahen wir uns veranlasst in obenerwähnter Hinsicht unsere Aufmerksamkeit den im Material der städtischen Entbindungsanstalt von Viipuri relativ zahlreichen

Kindern von Nephrogestose-Müttern zuzuwenden, denn das weitere Schicksal dieser Kinder, ihre spätere Entwicklung und ihre Lebensfunktionen haben in der letzten Zeit bis zu einem gewissen Grade das Interesse der Forscher gefesselt. So hat SCHRODERUS in seiner, im Jahre 1931 veröffentlichten, umfassenden, die Nierengestose betreffenden, Abhandlung die Aufmerksamkeit auch auf die Prognose für die Kinder dieser Mütter gerichtet und ist dabei zum Schluss gekommen, dass auch in den leichtesten Nierenerkrankungsfällen die Anzahl der totgeborenen Kinder grösser als in Normalfällen, dass die Totalsterblichkeit der Kinder schon in den Albuminurie-Fällen 1,6 mal so gross ist als in den albuminfreien Fällen und dass diese Prozentzahl der Sterblichkeit in den schwersten Nierenerkrankungsfällen beständig in der Richtung ansteigt, dass sie bei Nephropathien 2,3, beim Eklampsismus 3,5 und bei den Eklampsien 5,9 mal so gross ist. In derselben Richtung gehen auch die Feststellungen vieler anderer Forscher (CALDERINI, BUND, NEUGARTEN, V. REUSS, ABT, FRANCESCO, SEITZ, HIPSLEY u. a.). Welches mag die Ursache dieser Erscheinung sein? Die landläufige Auffassung ist die, dass dafür die grosse Anzahl der Frühgeburten an sich den Grund abgebe (u. a. TUNIS). Doch sind auch Ansichten ausgesprochen worden, dass die vorzeitige Geburt allein nicht diese hohe Mortalität bedingen könnte, sondern dass daran noch andere Faktoren beteiligt sein müssten. So schreibt auch HEYNEMANN: »Auch der Eklampsie fällt das Kind häufig zum Opfer. Entweder stirbt es während der Krämpfe ab oder die Eklampsie führt zur Frühgeburt eines nicht lebensfähigen Kindes. Hier kann die Ursache des Todes nicht in der Nierenveränderung erblickt werden«, und weiter: »Ich muss zu dem Schluss kommen, dass bei den schweren Fällen von Schwangerschaftsniere unabhängig von präeklampsischen Symptomen ein Absterben der Kinder und vorzeitige Geburten vorkommen, dass aber der Tod des Kindes doch nur selten ist und die unreifen Kinder doch meist schon lebensfähig sind.« SCHRODERUS hat jedoch in seinen Untersuchungen nachgewiesen, dass die Mortalität bei den entsprechenden Gruppen der Frühgeburten in Normalfällen be-

deutend niedriger ist als die der Frühgeburten der nierenkranken Mütter. Ebenso ist auch CALDERINI, welcher nachwies, dass die Mortalität der Kinder vor Ende des ersten Lebensjahres sogar in den leichtesten Albuminuriefällen 15 %, in den schwersten 28,5 %, bei einer mittleren Sterblichkeit von 14,02 %, zu dem Schluss gekommen, dass ausser der vorzeitigen Geburt, den operativen Eingriffen u. a. m. auch eine praenatale Intoxikation ihren Einfluss ausübt. HIPSLEY u. PALMER sehen den Grund für die hohen Mortalitätsziffern in den Erkrankungen der Mutter, in der Toxaemie, Albuminurie u. s. w. v. REUSS, BUND, sowie NEUGARTEN haben festgestellt, dass die Mortalität der Kinder eklamptischer Mütter in den ersten Lebenswochen ausserordentlich hoch ist, dass aber in der späteren Entwicklung der am Leben gebliebenen Kinder keinerlei körperliche oder seelische Erkrankungen zu bemerken sind, die von der Eklampsie der Mütter herrühren könnten. So behauptet auch YLPPÖ, dass in der späteren Entwicklung solcher Kinder nichts vom Gewöhnlichen Abweichendes zu bemerken ist, und widerspricht er der Meinung PINARD's, dass die Kinder von nephritischen Müttern einen speziellen »Spinne«-Typus bilden, »mit zartem Körper und sehr langen mageren Extremitäten«. YLPPÖ zeigt in seiner, das Längenwachstum demonstrierenden, Kurve, dass im Gegenteil das Wachstum der Kinder eklamptischer Mütter in den ersten Lebensjahren ebenso wie das der übrigen Frühgeburten verläuft. SEITZ dagegen behauptet, dass der Prozentsatz der Mortalität der Kinder eklamptischer Mütter jedenfalls bis zur Altersgrenze von 14 Jahren grösser ist als der übrigen Kinder.

Welcher Art sind die pathologisch-anatomischen, biologischen oder klinischen Veränderungen, die man im Allgemeinen bei Kindern von Nephrogestose-Müttern antrifft? ESCH sagt: »Zusammenfassend lässt sich nach unseren heutigen anatomischen und klinischen Kenntnissen über die Wirkung der mütterlichen Eklampsien auf das Kind nicht begründen, dass die Kinder Eklamptischer unmittelbar durch die Erkrankung der Mutter beschädigt oder gar getötet werden.« In seiner Abhandlung über die intrauterine Pathologie der Foeten kommt

VIGNES unter anderem zu dem Schluss, dass man bei Kindern nierenkranker Mütter sehr häufig eine Albuminurie und andere Nierenstörungen antrifft. Der von uns kürzlich erwähnte BALÁRD hat festgestellt, dass bei den Kindern eklamptischer Mütter häufig ein hoher Blutdruck vorkommt, der im Laufe der ersten Lebenswoche allmählich sinkt. Nach RUCKER u. CONNELL wirken die toxischen Zustände (Eklampsie) der Mutter nur im Laufe des ersten Lebenstages auf den Blutdruck des Kindes erhöhend. SCHWARZKOFF veröffentlicht ein paar Fälle, wo bei den Kindern schwer nierenkranker Mütter gleich nach der Geburt eine Eclampsia neonatorum mit schweren Krampfanfällen und hohen Reststickstoffwerten auftrat. Gleichartige Beobachtungen haben auch LOEBEL, KISSINGER und JOSEPH gemacht. Nach JOSEPH beginnt solch eine, von der Eklampsie der Mutter herrührende, Eclampsia neonatorum gewöhnlich schon einige Stunden nach der Geburt, und nie später als 2 Tage nach derselben. Sie hat oft ganz den Charakter eines epileptischen Anfalles. Der Umstand, ob die Eklampsie der Mutter eine leichte oder schwere ist, bedeutet für die Krämpfe der Kinder nichts. JOSEPH hat einen Fall beschrieben, bei welchem die Krämpfe 24 St. post partum einsetzten, im Harn reichlich Eiweis und an Armen und Beinen gewaltige Oedeme festzustellen waren. »Zweifelloos spielt hier das gleiche Gift, das die mütterliche Eklampsie hervorruft, eine Rolle«, sagt JOSEPH. FRAENKEL wiederum stellt fest, dass bei Kindern eklamptischer Mütter häufig eine Vergrößerung der Schilddrüse, eine Schrumpfung der Thymus, sowie auch andere Drüsenstörungen zu beobachten seien. HAVERSCHMIDT, DE LANGE u. ARNTZENNIUS, HOFFMANN u. HAUSMANN finden, dass für den Icterus neonatorum gravis häufig eine intrauterine Vergiftung die Ursache ist. YLFFÖ hat während seiner, die pathologische Anatomie der Frühgeburten betreffenden, Untersuchungen bei den Obduktionen keinerlei für die Eklampsie typischen Veränderungen beobachtet; die bei den Foeten anzutreffenden Gehirnblutungen und andere pathologische Befunde sind nach ihm als vom Geburtstrauma herrührend anzusehen. Solche Geburtsraumen kommen bei Frühgeburten ziemlich allgemein

vor, sie sind aber bei Kindern eklamptischer und albuminurischer Mütter etwas ganz Durchgehendes und zwar aus dem Grunde, »dass die Geburt der Mehrzahl dieser Fälle infolge drohender Lebensgefahr der Mutter in kürzester Zeit gewaltsam zu Ende geführt werden muss«. Es ist häufig behauptet worden, dass die Kinder nephritischer Mütter ödematös sind; doch YLPPÖ schliesst sich dieser Ansicht nicht an, sondern äussert sich dahin, dass die Neigung zu Oedemen bei Frühgeburten, besonders den kleineren, eine ziemlich allgemeine ist. TUNIS untersuchte 120 Eklampsiekinder, unter denen die Mortalität 10,18 % war. Die Obduktionsbefunde haben keinerlei Stütze für die Annahme ergeben, dass das Eklampsiegift auf das Kind einen Einfluss hat. Der entscheidende Faktor für die grosse Sterblichkeit der Kinder ist nach TUNIS gerade die vorzeitige Geburt. TUNIS kommt auch zu dem Schlussresultat, dass eine direkte Eklampsieschädigung sich weder in irgend-einer Lebensphase des Kindes, noch als Todesursache der verstorbenen Kinder und nicht einmal in den Obduktionsbefunden nachweisen lässt.

Auch mit Hilfe der Untersuchung der einzelnen Blutbestandteile hat man versucht, eventuelle Veränderungen im Blute der Kinder nierengestosekranker Mütter ans Tageslicht zu bringen. So stellen SLEMONS u. STANDER fest, dass bei solchen Kindern weder im Blutfett noch den Blutlipoiden Veränderungen vorkommen. EUFINGER u. OSTERMANN wiederum machen geltend, dass bei Normalgeburten die Kolloidlabilität des mütterlichen Blutes dieselbe ist wie beim Kinde, Euglobulin und Fibrinogen bei der Mutter in grösserer Menge vorhanden ist, während beim Kinde »die fein dispersen Eiweisphasen überwiegen«. Cholesterin findet man in diesen Fällen im mütterlichen Blute 2—4 mal so viel wie beim Kinde, während hingegen bei der Eklampsie und bei den Nephropathien das kindliche Blut in seiner Eiweisstruktur und im Cholesteringehalt sich dem mütterlichen Blut nähert. NAESLUNDS ausserordentlich exakte Untersuchungen über den Übergang stickstoffhaltiger Stoffe von der Mutter auf den Foetus zeigen, dass das Blut der Mutter Serumeiweis in bedeutend grösserer Menge

als das des Kindes enthält, besonders wenn die Geburt von kurzer Dauer gewesen ist. Hat dagegen die Geburt lange gedauert, sind die Wehen schwach gewesen, ist Narkose oder gar Nephropathie von Seiten der Mutter in Frage gekommen, so ist der Serumeiweisgehalt des mütterlichen Blutes ein geringerer. Weiterhin hat NAESLUND gezeigt, dass der Gehalt an Reststickstoff im mütterlichen Blute im Augenblicke der Geburt niedriger ist als beim Foetus. Dieser Befund NAESLUNDS ist abweichend von früheren allgemeinen Untersuchungsergebnissen, denn die meisten Forscher (ZANGENMEISTER u. MEISSEL, LANDSBERG, SLEMONS u. MORRIS, CALDWELL u. LYLE, HOWE u. GIVENS, HELLMUTH) haben Werte erhalten, welche wohl, bald in der einen bald in der anderen Richtung, von einander abweichen, jedoch in grossen Zügen dieselben Reststickstoffwerte für Mutter und Kind zeigen. Stattdessen weisen v. OETTINGENS Untersuchungen in derselben Richtung, wie NAESLUNDS und teilweise auch des eben genannten HELLMUTHS. NAESLUND hat auch gezeigt, dass der Reststickstoffgehalt des Blutes in den Nephropathiefällen bei den Müttern höher als normal und beim Foetus besonders hoch, und dass die Differenz zwischen beiden grösser als gewöhnlich ist. Dagegen ist die Xanthoproteinmenge in den Nephropathiefällen bei der Mutter im Gegensatz zum Foetus relativ hoch. Nach NAESLUND sind ebenso die Harnsäurewerte des Blutes in Fällen von Nephropathie im mütterlichen Blute erhöht, dagegen nicht im foetalen. Weiterhin geht aus seinen Untersuchungen hervor, dass: »vergleicht man endlich Harnsäurewerte mit den entsprechenden Zahlen der Reststickstoffuntersuchung, so scheint eine gewisse Übereinstimmung zu bestehen, in den Fällen, wo die Harnsäurekurve hoch ist, die entsprechenden Reststickstoffwerte oft eine gewisse Erhöhung aufweisen.«

Da solche gleichzeitigen Bestimmungen des Blutdruckes und des Reststickstoffes des Blutes bisher bei Neugeborenen nicht gemacht worden sind, sah ich mich veranlasst dieser Frage meine Aufmerksamkeit zuzuwenden, was auch den Anstoss zu den folgenden Untersuchungen gab. In ihnen werden in der Hauptsache der Blutdruck und der Reststickstoffgehalt

des Blutes behandelt, wobei gleichzeitig eventuellen Abweichungen in diesen bei den Kindern eiweisfreier und nierengestosekranker Mütter nachgegangen wird. In dieser letzterwähnten Hinsicht ist es im Allgemeinen schwierig, in Anbetracht des relativ geringen Materials und besonders der Vielgestaltigkeit der Nierengestosefälle, eine eigentliche Schlussfolgerung zu ziehen. Genauere Nierenfunktionsprüfungen musste ich wegen ihrer grossen, beim Neugeborenen sich präsentierenden Schwierigkeiten bleiben lassen. Gebührende Beachtung ist auch dem im kindlichen Harn auftretenden Eiweis geschenkt worden.

Das Material. Unser Material umfasst 38 Kinder und 37 Mütter, die im Jahre 1933 in der städtischen Entbindungsanstalt in Viipuri gepflegt worden sind. Von diesen sind 20 Nierengestosemütter und deren 20 Kinder, der Rest gesunde Mütter mit ihren Kindern.

Untersuchungsmethodik. Der Reststickstoff des Blutes wurde nach dem kolorimetrischen Verfahren von FOLIN im Laboratorium des Stadtkrankenhauses in Viipuri bestimmt. Die Bestimmung wurde immer um dieselbe Tageszeit, und zwar am Vormittag, ausgeführt; bei den Kindern wurde das Blut (2 cm³) dem Sinus sagittalis entnommen, bei den Müttern der v. cubitalis. Die erste Blutprobe wurde $\frac{1}{2}$ —23 Stunden nach der Geburt und darauf in den meisten Fällen täglich im Verlauf der ersten zehn Lebenstage genommen. In einigen Fällen war es möglich, eine Nachuntersuchung nach 1—3 Monaten vorzunehmen. Zu Vergleichszwecken wurden dieselben Untersuchungen auch an den Müttern vorgenommen, bisweilen noch vor Beendigung der Geburt, während dieselbe noch im Gange war.

Unmittelbar im Anschluss an die Blutentnahme wurde der systolische und diastolische Blutdruck sowohl bei Mutter als Kind gemessen. Gleich vorweg ist zu bemerken, dass die Blutdruckmessung beim Neugeborenen technisch relativ schwierig ist. In der Literatur sind mehrere verschiedene Methoden zur Blutdruckmessung bei Kindern angegeben; in der Hauptsache sind es drei verschiedene Verfahren: 1. das *palpatorische*, bei welchem mit Hülfe der Fingerpalpation der Radialpuls gefühlt wird; 2. das *auskultatorische*, bei dem mittels Stetoskop

die Pulsation der a. brachialis festgestellt wird; 3. das *visuale* oder *oscillatorische*, bei welchem entweder der Beobachter die Schwankungen des Manometers abliest oder dieselben automatisch registriert werden. Man ist allgemein der Ansicht, dass das palpatorische Verfahren das schlechteste ist, denn die meisten Forscher haben festgestellt, dass es beim Neugeborenen unmöglich ist, die Arterie mit dem Finger zu fühlen. Als beste wird die visuelle oder oscillatorische Methode betrachtet, zu deren Anwendung PACHON seinen Oscillometer konstruiert hatte, aus welchem dann im Laufe der Zeit mehrere verschiedene Varianten entstanden sind. Das auskultatorische Verfahren wiederum, das Verfasser in Anwendung genommen hat, ist nach Ansicht vieler Forscher weniger exakt, als das oscillatorische, jedoch zuverlässiger als das palpatorische. Doch muss gesagt werden, dass die auskultatorische Methode durchaus anwendbar ist, dass sie aber eine lange Übung und Gewöhnung erfordert. — Auch der Blutdruck der Mütter wurde auskultatorisch gemessen.

Bei der Blutdruckbestimmung bei den Kindern wurde eine 4 cm. breite und 15 cm. lange Manchette angewandt. In den meisten Fällen gelang es den Blutdruck am schlafenden Kinde zu messen bei auf weicher Unterlage seitwärts in horizontaler Lage ruhendem Arm. Die Manchette wurde um den Oberarm so fest angelegt, dass kein Finger zwischen sie und die Haut passte.

Das Harnalbumin wurde mittels der gewöhnlichen Salpetersäure-Kochprobe bestimmt. Die Harnproben wurden in eine zwischen den Oberschenkeln der Kinder mit Heftpflaster befestigten Kochflasche aufgefangen.

Besprechung der Befunde.

a) Blutdruck.

Aus unseren Blutdruckmessungen an den Neugeborenen geht hervor, dass am ersten Lebenstage der systolische Blutdruck zwischen 74 und 30 mm. Hg, bei einem Mittelwert von

46,2 mm. Hg. und der diastolische zwischen 50 und 20 mm. Hg. bei einem Mittelwert von 28,5 mm. Hg. schwankt. Weiterhin zeigt der Blutdruck in den ersten Lebenstagen ein beständiges Steigen, so dass wir am zweiten Lebenstage als entsprechende Mittelwerte 64,1 und 38,3 sehen, am 3ten Tage 70,5 und 43,1; am vierten 75,3 und 47,1; am fünften 78,4 und 47,2; am sechsten 79,0 und 47,5; am siebenten 81,8 und 48,7; am achten 85,9 und 50,9; am neunten 80,2 und 50,0; am zehnten

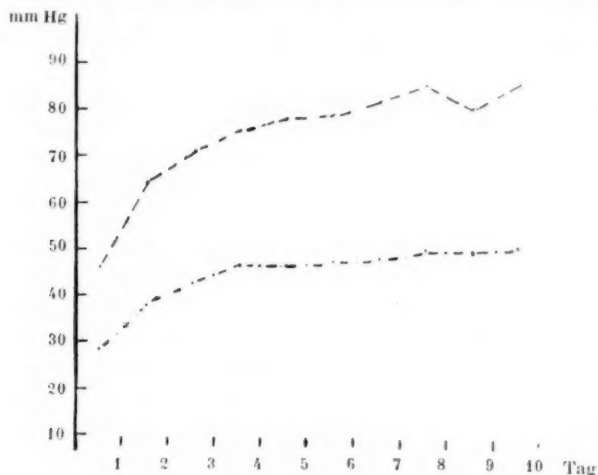


Bild 1.

systol. Blutdruck des Neugeborenen

- - - - - diastol. " " "

ten 85,8 und 51 mm. Hg. Der Verlauf der Blutdruckkurve ist am besten aus Bild 1 zu ersehen. — In mehreren Fällen konnten Nachuntersuchungen in einem Alter des Kindes von 2 Wochen bis 3 Monaten angestellt werden. Dabei liess sich feststellen, dass in den meisten Fällen sowohl der systolische als der diastolische Blutdruck der Kinder gleich hoch wie nach Ablauf der ersten Lebenswoche war. Nur in einem Falle haben wir eine bedeutendere Steigerung bei einem Alter des Kindes von 86 Tagen. Wir erhielten dabei einen Blutdruck-

wert von 94/60 mm. Hg. Auf eine ebensolche Steigerung stossen wir auch in einem anderen Falle, bei einem Kinde im Alter von 42 Tagen, wo der Blutdruck 90/60 mm. Hg betrug.

Zum Vergleich seien die von einigen anderen Forschern erhaltenen Blutdruckwerte bei Neugeborenen angeführt. Es sei jedoch gleich am Anfang bemerkt, dass die verschiedenen Forscher ganz verschiedene Werte erhalten haben; so sagt auch UTHEIM, dass ein Blick auf die den Blutdruck der Kleinkinder behandelnde Literatur genügt, um festzustellen, dass die Blutdruckwerte bei Normalkindern bedeutenden Schwankungen unterworfen sind. Der Grund dafür liegt wohl in der Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden, der geringen Anzahl der beobachteten Fälle und in der nicht genügend sorgfältigen Auswahl der Untersuchungsmaterials. So haben z. B. viele dieser Forscher (Cook, Kolossawa u. a.), die der Blutdruck der Kinder im Zusammenhang mit anderen pathologischen Zuständen interessiert hat, es für nötig befunden, auch den Normalwert an sich zu bestimmen. — Wie schon früher in der Einleitung erwähnt, stehen die von älteren Forschern erhobenen Werte im Allgemeinen auf höherem Niveau. So erhielt NEU bei Neugeborenen einen Wert von 90 mm. Hg, SSLADKOFF 68—80 mm. Hg, COOK 70—75 mm. Hg, VIERORDT 111 mm. Hg. Nach BALÁRD beträgt der systolische Blutdruck bei der Geburt des Kindes 55 mm. Hg und der diastolische 35 mm. Hg und sind diese Werte in den ersten Tagen weder von T°-Fall noch Pulszahl abhängig, sondern steigen sie ganz kontinuierlich, so dass BALÁRD am 10:ten Lebenstage einen Blutdruckwert von 75 mm. Hg erhält. Nach SEITZ u. BECKER wächst der systolische Blutdruck der Neugeborenen vom 1—10 Lebenstage von 43 auf 66 mm. Hg an. RUCKER u. CONNELL erhalten auf Grund von 50 Fällen als systolischen Mitteldruck am ersten Lebenstage 55 mm. Hg und als diastolischen 40 mm. Hg. Danach steigen beide mit dem zunehmenden Alter, der systolische allerdings schneller als der diastolische, so dass am zweiten Tage der Druck 58/41, am dritten 54/39, am vierten 58/42, am fünften 60/42, am sechsten 63/43, am siebenten 61/44, am achten 63/44, am neunten 63/43, am zehnten 64/41

mm. Hg beträgt. Diese Werte sind also etwas höher als die von SEITZ u. BECKER und etwas niedriger als BALÁRDS. REIS u. CHALOUKKA schätzten den systolischen Mitteldruck bei normalen Kindern am ersten Lebenstage auf 43 mm. Hg und erwähnten, dass der Druck täglich beständig steigt, bis er am 10:ten Tage 78 mm. Hg erreicht. Die grösste Steigerung ist an den drei ersten Lebenstagen zu vermerken. — Die von mir erhaltenen Werte für den systolischen Blutdruck kommen denen von REIS u. CHALOUKKA am nächsten; meine Werte für den diastolischen Druck sind am ehesten mit denen von RUCKER u. CONNELL vergleichbar. Auch bei meinen Fällen ist zu bemerken, dass die höchste Steigerung des Druckes gerade in den allerersten Tagen erscheint, was auch die Kurve deutlich zeigt. Ebenso ist aus meinen Fällen zu ersehen, dass der diastolische Druck viel langsamer anwächst, als der systolische. Aus unserem Material geht hervor, dass in den eiweisfreien Fällen ein beständiges Wachsen der Amplitude im Verlauf der ersten acht Lebenstage zu vermerken ist, indem sie am ersten Tage 17,7, am zweiten 25,8, am dritten 27,4, am vierten 28,2, am fünften 31, am sechsten 31,5, am siebenten 33,1 und am achten 35 mm., während sie am neunten 30,2 und am zehnten 34,8 mm. beträgt. Dieses stetige Anwachsen der Amplitude tritt jedoch in unseren Nephrogestosefällen nicht so deutlich hervor. Die entsprechenden Werte sind hierbei folgende: am ersten Lebenstage 16,7, am zweiten 29,3, am dritten 27,1, am vierten 29,7, am fünften 28,3, am sechsten 20,1, am siebenten 31, am achten 31,5, am neunten 29,4 und am zehnten 31,8 mm. Nur am zweiten Lebenstage ist ein kräftiger Anstieg zu bemerken, während wir späterhin kein systematisches Steigen, sondern nur kleine tägliche Schwankungen, bald nach der einen, bald nach der anderen Seite hin, bemerken. Brock stellt in seinem, die Biologie des Kindersalters behandelnden, Handbuch bei der Beschreibung der Gründe für den niedrigen Blutdruck des Neugeborenen fest, dass in Normalfällen die durch das Alter bedingten Unterschiede in den Werten beim diastolischen Druck geringer sind als beim systolischen. Diese Feststellung wird auch durch die in Normalfällen von uns erhaltenen Re-

sultate gestützt, dagegen geschieht dieses nicht ebenso deutlich durch die an unseren Nephrogestosefällen erhobenen Zahlen. Daher könnte man annehmen, dass dieser Unterschied im Zunehmen der Amplitude bei den Normal- und Nephrogestosefällen vielleicht darauf zurückzuführen sei, dass in den Normalfällen die haemodynamische Kompensation des Blutkreislaufes des Neugeborenen leichter und geregelter vonstatten geht, als in den Nephrogestosefällen. Leider habe ich nur wenig Nachuntersuchungen machen können, so dass man aus ihnen keinen bindenden Schluss ziehen kann, ob diese Unterschiede in den Amplituden zwischen den Normal- und Nephrogestosefällen auch in späterer Zeit anzutreffen sind.

Auf Grund unseres Materials haben wir ein ausgeprägtes Verhältnis zwischen Blutdruck und Geburtsgewicht nicht, wie mehrere andere Forscher, z. B. REIS u. CHALOUPEK, COOK, feststellen können. Allerdings treffen wir häufig auf einen niedrigen Blutdruck bei Kindern mit geringerem Gewicht, doch findet sich andererseits in unserem Material ein Fall, wo das 1930 gr. schwere Kind am ersten Lebenstage einen Blutdruck von 46/30 mm. Hg hatte, welches ein dem Durchschnitt durchaus entsprechender Druck ist.

Es ist festgestellt worden, dass im späteren Kindesalter, vom 5:ten bis zum 9:ten Lebensjahr, der Blutdruck bei den Mädchen ein wenig niedriger ist, als bei den Knaben, dass aber in den 2—3 darauffolgenden Jahren der Blutdruck der Mädchen den der Knaben überflügelt (z. B. SGLADKOFF, FRIBERGER, EDDA MEYER). Dagegen ist bei Neugeborenen in dieser Hinsicht keinerlei Unterschied bemerkt worden (z. B. REIS u. CHALOUPEK). Desgleichen haben auch wir bei unseren Fällen in dieser Beziehung keinen Unterschied feststellen können; die Blutdruckkurven verlaufen im Allgemeinen bei beiden Geschlechtern gleichmässig.

Nach ART u. FEINGOLD wirkt die Zangengeburt erhöhend auf den Blutdruck. BALÁRD wiederum hat festgestellt, dass sie einen erhöhenden Einfluss nur auf den systolischen, nicht aber auf den diastolischen Druck hat. Unter unserem Mate-

rial finden sich nur zwei Zangen Geburtfälle, bei denen beiden die Anfangswerte unter den Durchschnittswerten liegen.

Was die Dauer der Geburt anbetrifft, haben wir nicht bemerken können, dass durch sie ein Steigen oder Sinken des Blutdruckes bewirkt werden würde. Bei Einteilung der Geburtsdauer in eine kurze und lange, wobei 10 St. Dauer als Grenze gilt, haben wir als Durchschnittswert des systolischen Druckes für die kurzdauernden Geburten 47,5 und für die langdauernden 47,2, des diastolischen für die kurzdauernden 30 und für die langdauernden 29,2 mm. Hg erhalten, also für beide Gruppen ziemlich gleichhohe Anfangswerte.

Bei der näheren Betrachtung der einzelnen Nephrogestosefälle bemerken wir, dass in den Eklampsiefällen, deren wir in unserem Material zwei haben, der Blutdruck im Anfang erheblich unter dem Mittelwert steht. — Der Fall von Eclampsismus gravis ist deswegen hervorzuheben, weil das Ansteigen des Blutdruckes in den ersten beiden Lebenstagen sehr jäh stattfindet und in der Hauptsache schon im Laufe dieser Zeit seinen Endwert erreicht. — In einem unserer Eclampsismus-levis-Fälle beträgt der Blutdruck des Kindes am ersten Lebenstage 50/25 mm. Hg und sinkt er am zweiten Tage auf 44/25 mm. Hg. Nach Ansicht von RUCKER u. CONNELL wirkt am ersten Lebenstage der toxische Zustand der Mutter herabsetzend auf den Blutdruck des Kindes.

In den Nephrogestosefällen von mehr chronischer Natur, deren wir acht haben, ist während der ganzen Beobachtungszeit der Blutdruck relativ hoch. So schwanken die Anfangswerte zwischen 74/50 und 42/25 mm. Hg, bei einem Mittelwert von 55/33 mm. Hg, welches doch bedeutend höhere Zahlen sind, als die gewöhnlichen Durchschnittswerte. Dabei hält der hohe Blutdruck während der ganzen Beobachtungszeit an, so dass die meisten von ihnen während der ersten zehn Lebenstage für den systolischen Druck Werte von 90 mm. Hg und für den diastolischen Werte von über 50 mm. Hg erreichen.

In unseren Fällen ist also *der Blutdruck der Neugeborenen von an Nephrogestose chronischen Charakters leidenden Müttern*

erheblich höher als der von Kindern eiweisfreier und an Nephrogestosen akuten Charakters leidender Mütter.

b) Der Reststickstoff des Blutes.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass die Reststickstoffwerte des Blutes des Neugeborenen im Sinus-Blute zwischen 20 mg-% und 48 mg-% schwanken, bei einem Durchschnitt von 33,8 mg-%. Die von NÆSLUND erhaltenen Werte liegen für das Nabelarterienblut zwischen 24,9 und 48,4 mg-% (Mittelwert 33,2 mg-%), für das Nabelvenenblut zwischen 21,4 und 48 mg-% (Durchschnitt 32,9 mg-%). SLEMONS u. MORRIS haben als entsprechende Werte 18,5—34,2 mg-% (Durchschnitt 24,9 mg-%), HOWE u. GIVENS als Mittelwert 23,8 mg-%. Dagegen führen BÁLINT u. STRANSKY relativ hohe Werte an: in 13 von 20 Fällen über 50 mg-%. Unsere Resultate sind also ziemlich dieselben wie die NÆSLUNDS. Aus Bild 2 ersehen wir, dass die Werte des grössten Teiles unserer Fälle zwischen 25 und 45 mg-% liegen. — Die entsprechenden Werte bei den Müttern schwanken zwischen 20 und 46,2 mg-%, mit einem Durchschnitt von 28,6 mg-%, welcher also um ein Geringes niedriger ist als der entsprechende Mittelwert bei den Kindern. Dieses ist aber durchaus nicht nur als Zufall zu betrachten, sondern ist in der überwiegenden *Mehrzahl der Fälle am ersten Tage post partum die Menge des Reststickstoffes des Kindes grösser als die des Reststickstoffes der Mutter.* Diese Feststellung hat auch NÆSLUND in seinen Untersuchungen gemacht; er glaubt, dass diese Erscheinung sich dadurch erklären lässt, »dass sich der grössere Teil der Stoffe, die vom Reststickstoff repräsentiert werden, bei Verbrennung im Körper bildet und also vom Foetus über die Placenta auf die Mutter übertragen werden muss«. In den bei uns seltenen Fällen, wo das Verhältnis im Anfang ein umgekehrtes ist, überflügelt doch schon am zweiten oder spätestens am dritten Lebenstage der Reststickstoff des Kindes den der Mutter. — NÆSLUNDS entsprechende Werte für die Mutter schwanken zwischen 18,9 und 41,3 mg-%, bei einem Mittelwert von 27,9 mg-%, SLEMONS

u. MORRIS zwischen 18,5—35,5 mg-% (Mittelwert 25,2 mg-%); HOWELL u. GIVENS erhielten dieselben Zahlen wie bei den Kindern. Die von uns erhobenen Resultate sind also die gleichen wie die NAESLUNDS.

In einigen Fällen haben wir die Reststickstoffwerte bei der Mutter 1—24 St. ante partum bestimmt und dabei als Grenzwerte 20 und 30 mg-%, bei einem Mittelwert von 26,9 mg-% erhalten (NAESLUNDS entsprechende Werte sind 19,8—40,5 mg-%, bei einem Mittelwerte von 25,0 mg-%). Unsere Werte liegen also einander näher als die von NAESLUND. Allerdings ist unser Material mit dem von NAESLUND insofern nicht ohne weiteres vergleichbar, als unsere Blutproben 1—24 St. ante partum, während die NAESLUNDS 5 Min. — 4,5 St. ante partum entnommen wurden. Dieser Umstand scheint aber auf die Untersuchungswerte keinen Einfluss zu haben, denn einen deutlichen Unterschied in den Reststickstoffwerten, unabhängig davon, ob die Blutproben kürzere oder längere Zeit vor dem Eintritt der Geburt entnommen wurden, erhalten wir nicht. *Die Reststickstoffmenge des mütterlichen Blutes scheint also ante partum kleiner zu sein als post partum.* Dieses Verhalten geht auch schon daraus hervor, dass die in unseren Untersuchungen erhaltenen Werte vor der Geburt in keinem einzelnen Falle grösser waren, als die Werte nach der Geburt, sondern waren nur in ganz vereinzelt Fällen beide Werte gleich hoch.

NAESLUND hat beobachtet, dass der Reststickstoffgehalt des Blutes bei Erstgebärenden, speziell im Nabelarterienblute des Kindes, höher als bei Mehrgebärenden ist. SLEMONS u. MORRIS dagegen haben dieses nicht feststellen können. Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass bei Erstgebärenden die kindlichen Reststickstoffwerte zwischen 46,2 mg-% und 24 mg-% schwanken, bei einem Mittelwert von 34,1 mg-%, die mütterlichen von 46,2 mg-% bis 24 mg-%, bei einem Mittelwert von 29,1 mg-%; bei Mehrgebärenden haben wir kindliche Werte von 48 mg-% bis 20 mg-%, bei einem Mittelwert von 34,1 mg-%, mütterliche von 40 mg-% bis 20 mg-%, bei einem Mittelwert von 29,6 mg-%. Auf Grund unserer Fälle können wir also schliessen, dass *die Reststickstoffwerte des Blutes bei Erstgebä-*

renden und Mehrgebärenden gleich hohe sind. Auch NAESLUNDS Beobachtungen sprechen, unserer Meinung nach, nicht gegen unsere Schlussfolgerung; er zieht nämlich seine Schlüsse auf Grund ganz geringer Abweichungen in den Durchschnittswerten und können solche unbedeutende Wertunterschiede in den aus Fällen berechneten Durchschnittswerten, bei welchen die Einzelwerte stark nach beiden Seiten hin schwanken, keine grössere Bedeutung haben.

NAESLUND hat ausserdem festgestellt, dass die Dauer der Geburt in erhöhendem Sinn auf den Reststickstoffgehalt des Blutes einwirkt, während SLEMONS u. MORRIS dieses nicht beobachtet haben. Teilen wir unsere Fälle von Neuem in 2 Gruppen, in die kurzen und langen Geburten, bei einer angenommenen Grenze von zehn Stunden, so erhalten wir für die kurzdauernden Werte von 20 mg-%—46,2 mg-% (Durchschnittswert 29,8 mg-%) für die Mütter und von 24 mg-%—42,9 mg-% (Mittelwert 33,7 mg-%) für die Kinder; bei den langdauernden für die Mütter 20 mg-%—36,4 mg-% (Mittelwert 28,7 mg-%) und für die Kinder 20 mg-%—46,2 mg-% (Mittelwert 34,7 mg-%). *Sowohl bei der langdauernden als bei der kurzdauernden Geburt erhalten wir also ziemlich dieselben Reststickstoffwerte.*

Nun wollen wir zur Betrachtung der Schwankungen der Reststickstoffwerte und der Richtung, in der die Wertkurven in den ersten Lebenstagen verlaufen, übergehen. Aus Bild 2, auf dem wir den Verlauf jedes Falles für sich nicht genau verfolgen können, ersehen wir, dass am ersten Lebenstage die Reststickstoffwerte in den einzelnen Fällen sehr verschieden hoch sind, und zwar im allgemeinen zwischen 25 mg-% und 45 mg-% liegen. Darauf bemerkt man an den einzelnen Lebenstagen ein näheres Zusammenrücken der Werte. Vom vierten Lebenstage tritt ausserdem eine abwärtsgehende Richtung in dem Sinn zu Tage, dass die Werte beinahe aller Fälle sich unter 40 mg-% einstellen. Diese Tendenz hält auch weiterhin an, bis schliesslich am 9ten Lebenstage die Werte beinahe aller Fälle zwischen 35 mg-% und 20 mg-% liegen. Auch die am zehnten Tage vorgenommenen Analysen weisen im Allgemeinen Werte zwischen 25 und 30 mg-% auf. Dieselbe Rich-

tung in ihrem Verlauf zeigen auch die gemeinsamen Mittelwerte aller Fälle. Wir kommen also zu der Schlussfolgerung, dass *die Kurve des Reststickstoffgehaltes des kindlichen Blutes im Laufe der ersten zehn Lebenstage leicht abfallend verläuft*, in unseren Fällen durchschnittlich von 33,8—29 mg-%. Die Kurve des Reststickstoffes im Blute des Neugeborenen in der, 150 Kinder behandelnden, Untersuchung von LUCAS u. a. zeigt im Verlauf der ersten 12 Lebenstage ein Sinken von 37—27 mg-%. — Auf Bild 2 bemerken wir ausserdem in den meisten Fällen am 2—4 Lebenstage einen geringen oder öfter auch einen ziemlich kräftigen Anstieg der Reststickstoffkurve. Dieses scheint keine nur zufällige Erscheinung zu sein, da sie in mehr als der Hälfte der Fälle eintritt. Eine befriedigende Erklärung für diesen Umstand zu finden stösst auf Schwierigkeiten; doch könnte man sich vorstellen, dass er mit dem Eintrocknen des Kindes und der darauf neu einsetzenden Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr in irgend einem Zusammenhang steht. So hat ROTT auch mit Hilfe seiner refraktometrischen Untersuchungen bewiesen, dass die Konzentration des Blutserums in den ersten Lebenstagen bedeutend zunimmt.

Bei der Betrachtung der entsprechenden Reststickstoffwerte des mütterlichen Blutes, bemerken wir, dass sie häufig derselben Tendenz wie die Werte des kindlichen Blutes folgen. Sie nähern sich einander im Laufe des 2—9 Tages, u. z. so, dass in den Fällen, wo die Anfangswerte weiter auseinander lagen, das Zusammenrücken später erfolgt. An den Endtagen (9—10) unserer Versuchszeit ist in der Reststickstoffkurve der Mutter häufig ein Anstieg zu verzeichnen; hierdurch erklärt es sich auch, dass wir in dem aus allen Fällen gezogenen gemeinsamen Mittelwert schliesslich auf ein dem der Kinder entgegengesetztes Verhalten, u. z. auf eine geringe Steigerung (28,6—30 mg-%) treffen. — Hin und wieder hatten wir Gelegenheit, Nachuntersuchungen 3—12 Wochen nach der Geburt anzustellen. Diese alle zeigten übereinstimmend, dass nach Ablauf dieses Zeitraumes die Reststickstoffwerte des kindlichen sowie des mütterlichen Blutes ziemlich dieselbe Höhe hatten, wie auch früher.

Was nun das gegenseitige Abhängigkeitsverhältnis des Blutreststickstoffes und des Blutdruckes des Neugeborenen betrifft, scheint es, dass sie eine selbständige Verlaufsbahn haben, indem nämlich der Blutdruck vom Moment der Geburt an ein ständiges Steigen zeigt, während der Reststickstoff des Blutes seine eigene bestimmte Richtung einhält. Auch nicht aus einem einzigen unserer Fälle tritt irgend ein Abhängigkeitsverhältnis hervor.

Im Vorhergehenden haben wir unser Material, welches auch die Nephrogestosefälle mit einschliesst, in seiner Gesamtheit besprochen. Wie es aus der Einleitung hervorgeht ist es aber auch unsere Absicht, den Versuch zu einer Klärung der Frage zu machen, inwieweit im Verhalten des Reststickstoffes ein Unterschied zwischen den Kindern eiweisfreier und nephrogestosekranker Mütter besteht. NAESLUND hat, wie schon früher erwähnt, festgestellt, dass wir bei Kindern von nephrogestosekranken Müttern höhere Reststickstoffwerte des Blutes antreffen, als bei Kindern eiweisfreier Mütter und, dass die Differenz zwischen den Reststickstoffwerten von Mutter und Kind verhältnismässig grösser ist in den Nephrogestosefällen als in den eiweisfreien Fällen. Bild 2. zeigt, dass in unseren Fällen die Reststickstoffkurven der Kinder nephrogestosekranker Mütter in der Hauptsache längs denselben Bahnen verlaufen wie auch die der eiweisfreien Fälle. Ihre, die Reststickstoffmenge an den einzelnen Tagen darstellenden, Zeichen liegen ganz inmitten der Gruppe der übrigen. Doch erblicken wir einige, durch eine punktierte Linie bezeichnete, Fälle, wo der Reststickstoff des Blutes sogar bis 60 mg-% steigt. Wir haben in unserem Kurvenmaterial die Nephrogestosefälle so in zwei Gruppen geteilt, dass zu der einen die Fälle von *akutem Charakter* (durch unterbrochene Linie bezeichnet) und zu der anderen die Fälle von *chronischer Natur* (durch punktierte Linie bezeichnet) gehören. In allen diesen Fällen liegen die Ausgangswerte zwischen 30 u. 43 mg-%, bei einem Mittelwert von 38,5 mg-% (der allgem. Mittelwert 33,8 mg-%). Im weiteren Verlauf der Kurve mehrerer von diesen Fällen bemerken wir aber einen mächtigen Anstieg. Unter diesen Nephroge-

stosefällen chronischer Natur treffen wir also die einzigen seltenen pathologischen Reststickstoffwerte unseres Materials an. Die meisten dieser Fälle gehören zur Eklampsismus-Gruppe, in welcher man überhaupt vorzugsweise chronische Fälle antrifft. (SCHRODERUS, SEITZ). — Vergleichsweise sei erwähnt, dass man an den Reststickstoffwerten der Mütter dieser selben Fälle keine besondere Steigerung verzeichnen kann, sondern schwanken z. B. die Anfangswerte von 25—40 mg-% (Mittelwert 30,1 mg-%), und dass ebenso auch der spätere Verlauf ihrer Reststickstoffkurve nichts Besonderes aufweist. — Wegen der geringen Anzahl der verschiedenartigen Nephrogestosefälle (Albuminuria, Nephropathia, Eclampsismus, Eclampsia) müssen wir von einem näheren Eingehen auf die einzelnen Gruppen und von einem Vergleich derselben mit einander absehen.

Aus dem Dargelegten geht hervor, dass in unseren chronischen Nephrogestosefällen der Unterschied zwischen den Reststickstoffwerten der Mütter und der Kinder verhältnismässig grösser ist, als es in unserem Gesamtmaterial der Fall ist. Auch die erhaltenen Mittelwerte sprechen für diese Beobachtung: im Gesamtmaterial ist der Mittelwert der Reststickstoffwerte bei den Kindern 33,8, bei den Müttern 28,6 mg-% (Differenz 5,2 mg-%); bei den chronischen Nephrogestosekindern 38,5, bei den Müttern 30,1 mg-% (Differenz 8,4 mg-%).

c) Harnalbumin.

Ganz allgemein hat bisher die Auffassung geherrscht, dass die Albuminurie ein Normalbefund beim Neugeborenen sei und dass sie sozusagen zu den übrigen Übergangserscheinungen gehöre. DOHRN hat als erster den Katheterharn der Neugeborenen untersucht und gezeigt, dass bei 32 % von diesen eine grössere oder geringe Menge Eiweis zu finden sei. Viele Forscher (u. a. CRUSE u. HOFMEISTER, FLENSBURG) haben bemerkt, dass Eiweis an den vier ersten Lebenstagen ausgeschieden wird, in einzelnen Fällen sogar länger als eine Woche. LINDIG sieht die Albuminurie der Neugeborenen als eine konstitutionelle Erscheinung an, während FAEBER sie für eine Folge des

in den ersten Tagen stattfindenden Flüssigkeitsverlustes hält. Nach Ansicht von JAROSCHKA wird das Zustandekommen der Neugeborenen-Albuminurie durch das Zusammenwirken mehrerer verschiedener Faktoren verursacht, von denen besonders das durch die Geburt verursachte mechanische Moment von Wichtigkeit ist; auf dieses legt auch NEWLIŃSKA grosses Gewicht. VIGNES seinerseits hat beobachtet, dass bei Kindern nierenkranker Mütter die Albuminurie häufiger als sonst auftritt; GREER u. a. haben dieselbe Beobachtung in praeeclamptischen Fällen gemacht. — Wir haben in acht von den eiweisfreien Fällen unseres Materials den Harn untersucht und dabei nur bei zweien Albumin feststellen können, wobei in dem einen von ihnen die Mutter während einer früheren Gravidität Eiweis im Harn aufzuweisen gehabt hatte. Dagegen haben wir unter siebzehn von uns untersuchten Nephrogestosefällen sechs mal Albumin konstatiert. In einigen Fällen erscheint das Albumin nur in den allerersten Lebenstagen, während in vier Fällen es während der ganzen Beobachtungszeit (10—11 Tage) nachweisbar war. Es scheint also, dass *in unseren Nephrogestosefällen beim Neugeborenen Albumin im Harn häufiger auftritt, als in den eiweisfreien*. Es ist auch anzumerken, dass in den meisten der Fälle, wo beim Neugeborenen eine Albuminurie auftritt, der Blutdruck am ersten Lebenstage höher als gewöhnlich ist, doch scheint im Zusammenhang mit den hohen Reststickstoffwerten dieses nicht der Fall zu sein. — Dass die Dauer der Geburt auf das Erscheinen von Albumin im Harn des Neugeborenen einen Einfluss hätte, haben wir nicht bemerken können, doch muss man sich fragen, ob nicht die Schwere der Geburt, statt dessen, in solchen Fällen ein für das Kind in Erwägung zu ziehender ätiologischer Faktor sein könnte.

Zusammenfassender Überblick.

Als wichtigste Endergebnisse, die wir aus unserem, 38 Neugeborene, von denen 20 von Nephrogestosemüttern stammen, umfassenden Material erhalten haben, seien folgende angeführt:

Der an Neugeborenen auskultatorisch mit einer Manchette von 4×15 cm. gemessene Blutdruck schwankt am ersten Lebenstage zwischen 74/50 und 30/20 mm. Hg, bei einem Mittelwert von 46,2/28,5 mm. Hg. Darauf zeigt der Blutdruck im Laufe der ersten Woche ein mächtiges Anwachsen, und erreicht am Schluss derselben einen Mittelwert von 85,9/50,9 mm. Hg. Die bedeutendste Zunahme erfolgt am 2—3:ten Lebenstage.

Der Blutdruck von Kindern an chronischen Nephrogestosen leidender Mütter ist höher als der von Kindern eiweisfreier und an akuten Nephrogestosen leidender Mütter.

Ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Blutdruck und Reststickstoff des Blutes hat nicht beobachtet werden können.

Der nach dem kolorimetrischen Verfahren von FOLIN in einer, mit Hilfe der Sinuspunktion erhaltenen, Blutmenge von 2 cm^3 bestimmte Reststickstoff der Neugeborenen schwankt am ersten Lebenstage von 20—48 mg-%, bei einem Mittelwert von 33,8 mg-%; die entsprechenden mütterlichen Werte sind 20—46,2 mg-% (Mittelwert 28,6 mg-%). Meistens ist der Reststickstoffwert des Kindes höher als der Mutter.

Kinder von an chronischen Nephrogestosen leidenden Müttern zeigen höhere Reststickstoffwerte des Blutes als die Kinder eiweisfreier und an akuten Nephrogestosen leidender Mütter.

Die Reststickstoffwerte des Blutes Erst- und Mehrgebärender sind gleich hoch.

Die Dauer der Geburt hat auf den Reststickstoffgehalt weder erhöhend noch ihn herabdrückend gewirkt.

Der Reststickstoff des Neugeborenen zeigt in den ersten zehn Lebenstagen eine geringe abfallende Tendenz.

Bei Kindern an Nephrogestosen leidender Mütter scheint Eiweis im Harn häufiger aufzutreten als bei den Kindern eiweisfreier Mütter.

Literatur.

- ABT, I. A.: Arch. of pediatr. 42, S. 415, 1925. — ABT, F. A. und B. F. FEINGOLD: Americ. Journ. of Dis. of Childr. 40, S. 1285, 1930. — BALÁRD, P.: Nourison 9, S. 304, 1921. — BÁLINT, A. und E. STRANSKY: Jb. Kinderheilk. 93, S. 210, 1920. — v. BASCH, S.: Arch. f. Kinderheilk. 5, S. 277, 1884. BERETTA, L., referiert nach RUCKER und CONNELL. — BOEHMINGHAUS, referiert nach ELFVING. — BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Julius Springer, Berlin 1932. — BUND, R.: Ztrbl. f. Gynäkol. 49, S. 2879, 1925. — CALDERINI, G.: Giorn. di batteriol. e immunol. 1, S. 385, 1926. — Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 19, S. 582, 1926. — CALDWELL, W. E. und W. G. LYLE, referiert nach NAESLUND. — COHNSTEIN, J. und N. ZUNTZ: Arch. f. d. ges. Physiol. 42, S. 342, 1888. — COOK, H. W., referiert nach RUCKER und CONNELL. — CRUSE und HOFMEISTER, referiert nach NOEGGERATH und NITSCHKE. — DOHRN ebenso. — ELFVING, A. R.: Acta Soc. Med. Fennicae »Duodecima«, Tom IX, Fasc. 1—2, 1928. — EMINET, P. P.: Arch. f. Kinderheilk. 46, S. 328, 1907. — ESCH, referiert nach SCHRODERUS. — EUFINGER, H. und W. OESTERMANN: Arch. f. Gynäkol. 139, S. 154, 1929. — FAEBER, E.: Klin. Wochenschr. 5, S. 181, 1926. — FLENSBURG, referiert nach NOEGGERATH und NITSCHKE. — FRAENKEL, M.: Ztrbl. f. Gynäkol. 45, S. 930, 1921. — FRANCESCO, S.: Arch. di ostetr. e ginecol. 14, S. 393, 1927, Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 21, S. 721, 1927. — FRIBERGER, R.: Uppsala läkaref. förh. 18, S. 147, 1913. — FRIEDEMANN, J. H.: Jb. Kinderheilk. 36, S. 50, 1893. — FULL, referiert nach ELFVING. — GREER, D. H. und R. JOHNSON: South. med. 21, S. 860, 1928, Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 22, S. 760, 1929. — GORDON, L.: Arch. of Pediatr. 28, S. 343, 1911. — HAVERSCHMIDT, J.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 2, S. 5406, 1928. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 23, S. 114, 1930. — HELLMUTH, K.: Arch. f. Gynäkol. 118, S. 18, 1923. — HEYNE-MANN, referiert nach SCHRODERUS. — HIPSLEY, P. L.: Med. Journ. of Australia, 1, S. 203, 1926. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 19, S. 663, 1926. — HOFFMANN, W. und M. HAUSMANN: Mschr. f. Kinderheilk. 33, S. 193, 1926. — HOWE, M. G. und M. H. GIVENS: Americ. Journ. of Dis. of Childr. 25, S. 63, 1923. — JAROSCHKA, K.: Ztrbl. f. Gynäkol. 53, S. 522, 1929. — JOSEPH, S.: Dtsch. med. Wochenschr. 54, S. 785, 1928. — JOSEPH, S.: Z. f. ärztl. Fortbildung 26, S. 693, 1929. — KATZENBERGER, A.: Z. f. Kinderheilk. 9, S. 167, 1913. — KISSINGER, referiert nach JOSEPH. — KOESSLER, referiert nach RUCKER und CONNELL. — KOLOSSAWA, ebenso. — KYLIN, referiert nach ELFVING. — LANDSBERG, E.: Arch. f. Gynäkol. 92, S. 691, 1910. — DE LANGE, C. und A. K. V. ARNTZENIUS: Jb. f. Kinderheilk. 124, S. 11, 1929. — LEITÄÖ, referiert nach RUCKER und CONNELL. — LICHTWITZ, referiert nach ELFVING. — LINDIG, P.: Ztrbl. f. Gynäkol. 46, S. 694, 1922. — LOEBEL, referiert nach JOSEPH. — LUCAS, W. P. u. a.: Americ. Journ. of Dis. of Childr. 22, S. 525, 1921. — MEYER, E.: Z. f. Kinderheilk. 47, S.

560, 1929. V. MONAKOW und MAYER, referiert nach ELFVING. — NAESLUND, J.: Acta obstetr. et gynecolog. scandinav. 11, S. 293 und 474, 1931. — NEU, M.: Dissert. Heidelberg, 1902. — NEUGARTEN, L.: Ztrbl. f. Gynäkol. 49, S. 1938, 1925. — NEWLIŃSKA, H.: Polska Gaz. lek. 2, S. 617, 1930. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 24, S. 740. — NICOLAYSEN, referiert nach ELFVING. — NURNHEIM, E.: Mschr. f. Kinderheilk. 13, S. 20, 1914. — NOEGGERATH, C. und A. NITSCHKE: Urogenitalerkrankungen der Kinder. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde IV. Vogel, Berlin 1931. — v. OETTINGEN, K.: Arch. f. Gynäkol. 129, S. 115, 1927. — OPPENHEIMER, referiert nach ELFVING. OPPENHEIMER, K. und S. BAUCHWITZ: Arch. f. Kinderheilk. 43, S. 415, 1905. — PACHON, referiert nach RUCKER und CONNELL. — PALMER, A. C.: His Majesty's stat. office, London, 1928, VIII. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 22, S. 50, 1929. — PEACOCK, referiert nach ELFVING. — PINARD, referiert nach YLPPÖ. — REIS, R. A. und A. J. CHALOUPKA: Surg. Gynec. a. Obst. 37, S. 206, 1923. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 17, S. 55, 1925. — v. REUSS, A.: Z. f. Kinderheilk. 13, S. 285, 1916. — RIBEMONT, referiert nach SEITZ und BECKER. — ROTT, F.: Z. f. Kinderheilk. 1, S. 43, 1911. — RUCKER, M. P. und J. W. CONNELL: Americ. Journ. of Dis. of Childr. 27, S. 6, 1924. — SALLE, V.: Jb. Kinderheilk. 73, S. 273, 1911. — SCHRODERUS, M.: Acta obstetr. et gynecolog. scandinav. 11, Suppl. 3, 1931. — SCHROETER, referiert nach MEYER. SCHWARZKOPF, E.: Ztrbl. f. Gynäkol. 51, S. 783 und 1771, 1927. — SEITZ, A.: Ztrbl. f. Gynäkol. 51, S. 2143, 1927. — SEITZ, A. und F. BECKER: Ztrbl. f. Gynäkol. 44, S. 1338, 1920. — SLEMONS und MORRIS, referiert nach NAESLUND. — SLEMONS, J. M. und H. J. STANDER: Bull. of Johns Hopkins Hospital 34, S. 7, 1923. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 16, S. 4, 1923. — SSLADKOFF, referiert nach ABT und FEINGOLD. — SUNDAL, A.: Z. f. Kinderheilk. 47, S. 742, 1929. — TRUMPP, J.: Jb. Kinderheilk. 63, S. 43, 1906. — TUNIS, B.: Ztrbl. f. Gynäkol. 52, S. 1928, 1928. — UMBER und ROSENBERG, referiert nach ELFVING. — UTHEIM, K.: Americ. Journ. of Dis. of Childr. 20, S. 366, 1920. — VIERORDT, referiert nach SEITZ und BECKER. — VIGNES, H.: Progr. med. 52, S. 196, 1924. Ztrbl. f. d. ges. Kinderheilk. 17, S. 166, 1924. — VOELCKER, referiert nach ELFVING. — WOLFENSOHN — KRISS, FR. P.: Arch. f. Kinderheilk. 53, S. 332, 1910. — YLPPÖ, A.: Z. f. Kinderheilk. 20, S. 212, 1919; 24, S. 1 und 111, 1919. — ZANGENMEISTER und MEISSL, referiert nach NAESLUND.

**Vergleich zwischen dem Kapillarnetz des frühgeborenen und dem
des reifen Kindes und über die Bedeutung des unentwickelten
Kapillarnetzes bei der Entstehung gewisser bei Frühgeburten
vorkommender Eigenschaften.**

Von

ATLE M. MALI und C.-E. RÄIHÄ.

Eine Untersuchung, welche der eine von uns zusammen mit SALMI¹ veröffentlicht hat, und die darin aufgestellten Hypothesen bilden den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit. In jener Untersuchung wurde festgestellt, dass eine durch Blutung hervorgerufene Anämie den periodischen Atmungstyp der Frühgeburt in einen regelmässigen verwandelt und dass man durch Hinzufügung von Blutkörperchen zum Blut eine gleichmässige, normale Atmung zu stören vermag. Ausserdem wird in dem erwähnten Aufsatz der Gesichtspunkt zum Ausdruck gebracht, dass die bei Frühgeburten leicht aufkommende Azidose, ihr relativ niedriger Grundumsatz und ihre periodische Atmung Symptome derselben Erscheinung sind, nämlich der in den Zellen der Frühgeburten stattfindenden mangelhaften Oxydation. Es wird die Vermutung ausgesprochen, dass jene mangelhafte Oxydation durch den von der schwachen Entwicklung des Kapillarnetzes herrührenden Sauerstoffmangel der Gewebe verursacht sei.

In der Literatur sind Hinweise zu finden, welche die vor- erwähnte Hypothese stützen. Kapillarmikroskopische Untersuchungen an Neugeborenen haben dargelegt, dass die Differenzierung der Kapillaren — sofern man aus den Blutgefässen der Haut Schlüsse ziehen kann — sich erst während des ersten, zweiten oder gar dritten Lebensmonats vervollständigt. Der-

artige Untersuchungen haben HOLLAND u. MEYER², MAYER³ und LINDFORS¹ ausgeführt. Einige andere Forscher finden dagegen, die kapillarmikroskopischen Untersuchungen hätten dargelegt, dass die Hautkapillaren des Neugeborenen anatomisch voll ausgebildet sind, aber dass ihre Funktion in der ersten Zeit insuffizient ist (SALLVIOLI⁵). Einstweilen dürfte man also annehmen können, dass die Differenzierung der Kapil-

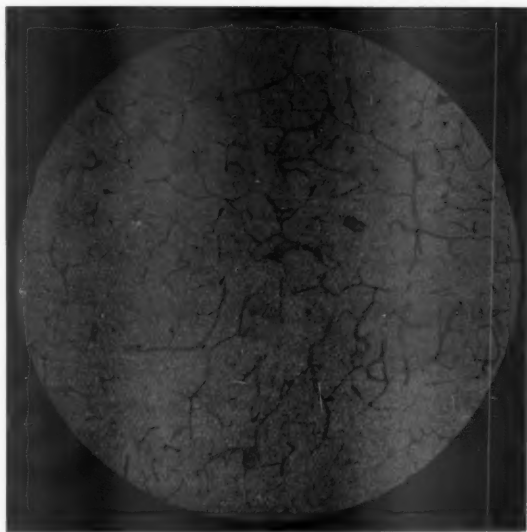


Abb. 1. Medulla oblongata eines 3200 g schweren Neugeborenen.
Unlädiertes Kapillarnetz. Injektionsmethode von KADYI.

laren im Augenblick der Geburt bei einigen Individuen weiter fortgeschritten ist als bei anderen. Alle Forscher sind sich darin einig, dass die Kapillaren des Neugeborenen funktionell unentwickelt sind. Jene auf die Hautkapillaren bezüglichen Untersuchungen haben natürlich die anfangs erwähnte Vermutung nicht fest genug stützen können, weshalb es unbedingt nötig war klarzustellen, wie die Kapillaren der tiefer liegenden Gewebe bei Neugeborenen verschiedenen Alters und von verschiedener Grösse aussehen.

Die Architektonik der Kapillaren der Erwachsenen kennt man verhältnismässig genau, aber die Anatomie des Neugeborenen und der Frühgeburt ist, unseres Wissens, in diesem Punkt ganz unerforscht. Wir haben in der Literatur nur eine einzige Arbeit gefunden, welche die Feststellung gestattet, dass die Entwicklung der Kapillaren in den tiefer liegenden Geweben bei der Geburt eine mangelhafte ist. CRAIGIE⁶ kon-

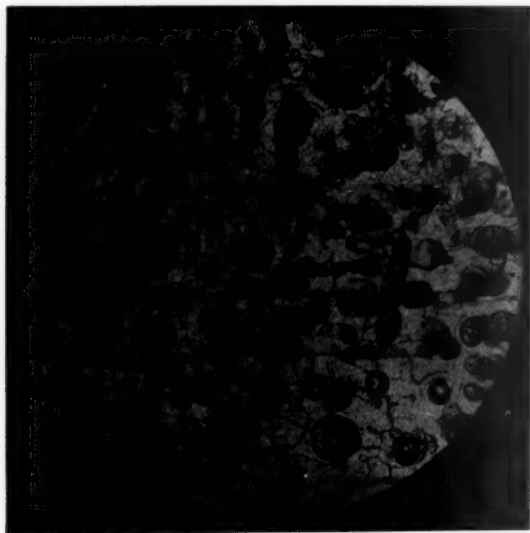


Abb. 2. Medulla oblongata eines 1700 g schweren Frühgeborenen. Infolge Zerreissens des Kapillarnetzes entstandene reichliche Blutungen.
Injektion nach KADYL.

statierte nämlich bei weissen Ratten, dass das Kapillarnetz des Hirnstammes und des Kleinhirns bei neugeborenen Jungen bedeutend weitmaschiger war als bei 10 bis 20 Tage alten Tieren.

Als wir unsere Untersuchung begannen, hofften wir mit Hilfe des Injektionsverfahrens bei der Kapillarfärbung die Frage entscheiden zu können. Die Chefin der Obstetrischen Universitätsklinik zu Helsinki Prof. LAIMI LEIDENIUS stellte

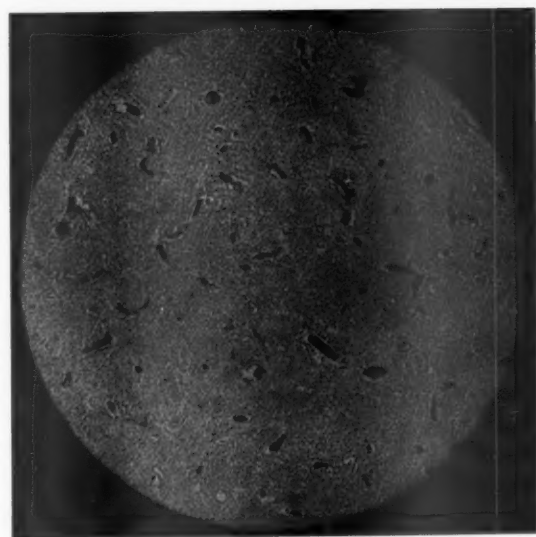


Abb. 3. Sjöstrands Methode. Medulla oblongata eines
1000 g schweren, im VIII. Monat Geborenen.

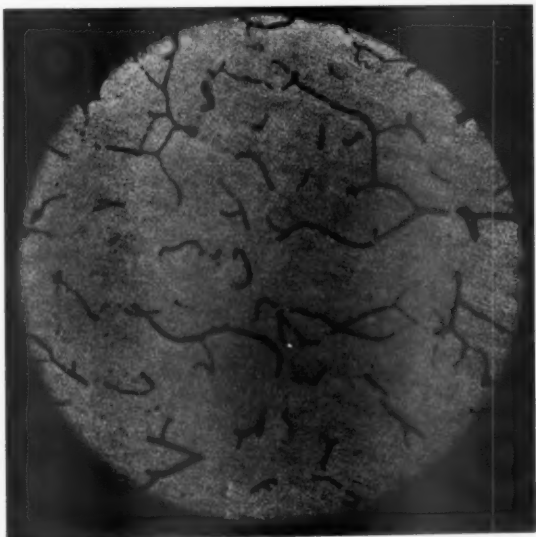


Abb. 4. Sjöstrands Methode. Medulla oblongata eines
2030 g schweren, im IX. Monat Geborenen.

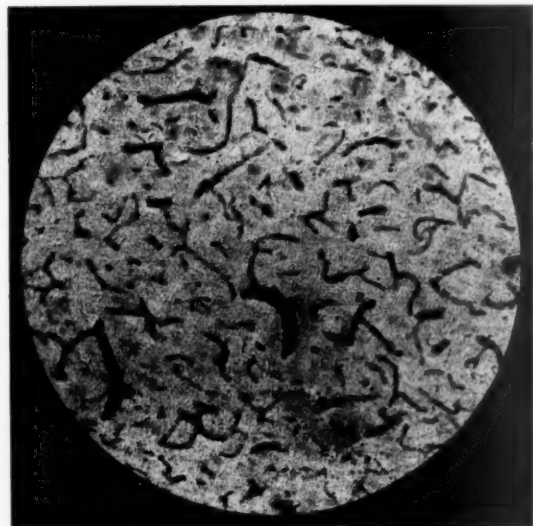


Abb. 5. Sjöstrands Methode, Medulla oblongata eines
2500 g schweren, im X. Monat Geborenen.

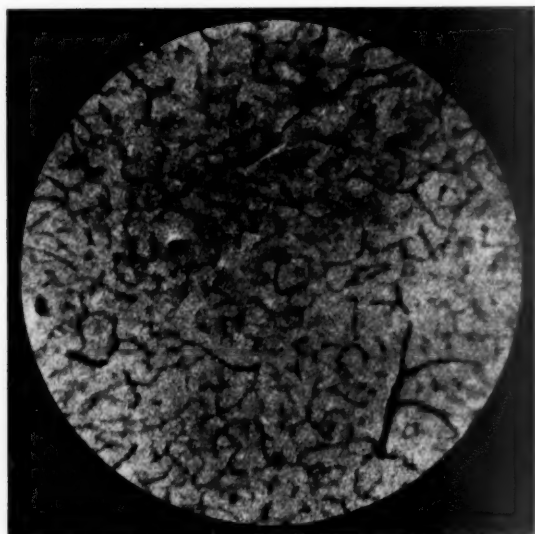


Abb. 6. Sjöstrands Methode, Medulla oblongata eines
3390 g schweren, im X. Monat Geborenen.

das Sektionsmaterial der Anstalt liebenswürdig zu unserer Verfügung, wofür wir ihr an dieser Stelle unsere aufrichtige Dankbarkeit bezeugen. Bei dem Injektionsverfahren bedienten wir uns der von KADYI⁷ beschriebenen Methodik. Durch die Arteria basillaris konnte die Injektion in die Kapillaren des verlängerten Markes bei reifen Neugeborenen mit ausgezeichnetem Erfolg ausgeführt werden (Abb. 1).^{*} Bei Frühgeborenen,

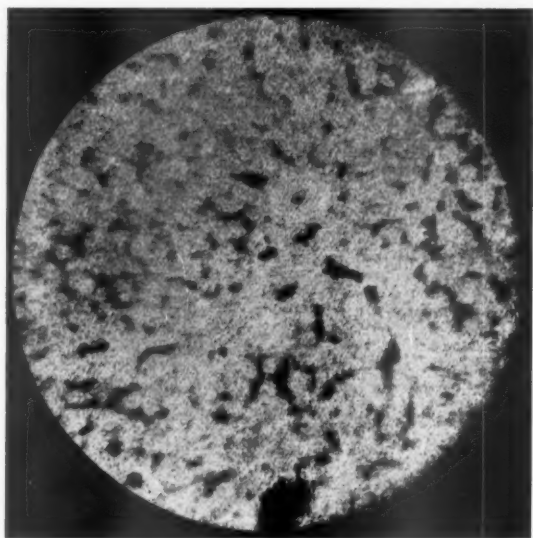


Abb. 7. Sjöstrands Methode. Hepar eines 800 g schweren, im VII. Monat Geborenen.

namentlich bei solchen, deren Geburtsgewicht nicht 2000 g erreichte, zeigte sich das Injektionsverfahren nicht zweckmässig, trotzdem wir Injektionsspritzen mit schraubenförmigem Kolbenstiel benutzten, die eine möglichst langsame Einspritzung und einen niedrigen Injektionsdruck ermöglichten, und trotzdem die Spritze selbst an einem eigens zu dem Zweck ange-

^{*} Die Abbildungen 1—10 sind mit dem Haegenersehen Mikrophotographicapparat direkt von den Präparaten aufgenommene Mikrophotographien. Die Vergrößerung überall 100-fach.

fertigten Gestell befestigt war, damit eine unvorsichtige Behandlung des Präparats während der Einspritzung keine Spannung und Zerreiſsung der Blutgefäſſe in den Geweben verursachen könnte. Trotz aller Vorsicht vertrugen die Haargefäſſe kleiner Neugeborener dennoch nicht den Injektionsdruck, sondern sie barsten, wobei die Injektionsmasse sich in dem umgebenden Gewebe ausbreitete (Abb. 2). Diese Beob-

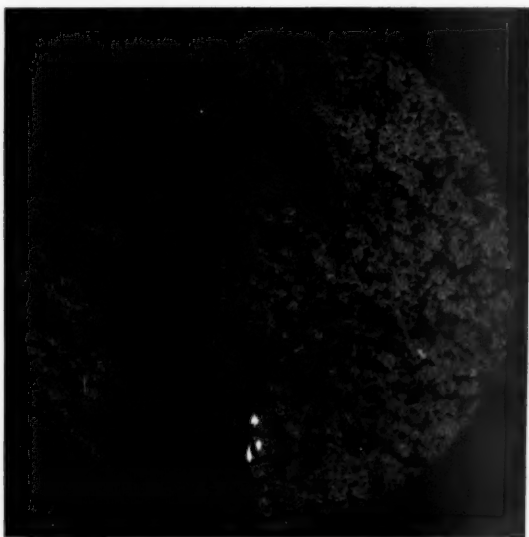


Abb. 8. Sjöstrands Methode. Hepar eines 1080 g schweren, im VIII. Monat Geborenen.

achtung stimmt überein mit früheren Untersuchungen über die Haltbarkeit der Haargefäſſe jüngerer Frühgeburten. Man hat nämlich schon früher festgestellt, dass die Kapillaren Frühgeborener den in der Umgebung herrschenden negativen Druck schlechter vertragen als die Kapillaren des Erwachsenen (YLPPÖ⁸, BERNFELD⁹ u. a.). YLPPÖ⁸ hat als Erster mit Benutzung von Saugglocken nachgewiesen, dass beim Neugeborenen, je kleiner es ist, um so leichter unter dem Einfluss des negativen Druckes Blutergüsse entstehen. YLPPÖ betont auch

besonders die Bedeutung dieser Kapillarensprödigkeit des Frühgeborenen als Ursache der im Zusammenhang mit der Geburt aufkommenden Blutungen.

Nachdem sich also das Injektionsverfahren zu unserem Zweck ungeeignet gezeigt hatte, kam die von SJÖSTRAND¹⁰ ungefähr gleichzeitig veröffentlichte Färbungsmethode uns zur Hilfe. Sie besteht darin, dass das in den Blutgefäßen befind-

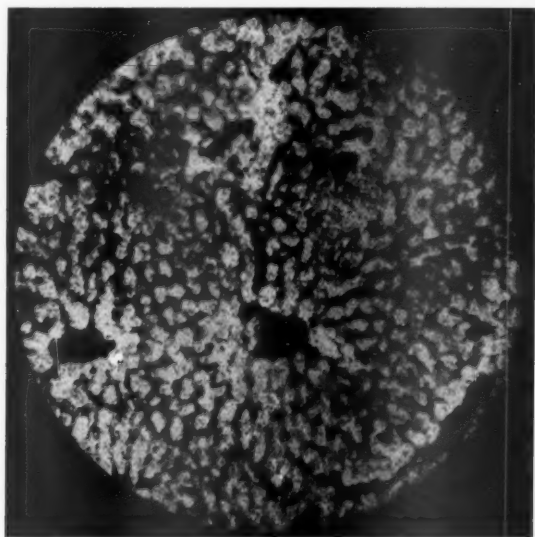


Abb. 9. Sjöstrands Methode. Hepar eines 2020 g schweren, im IX. Monat Geborenen.

liche Blut mit Benzidin gefärbt wird. Mit Benutzung dieses Verfahrens erhielten wir gelungene Präparate vom Kapillarnetz des frühgeborenen wie des reifen neugeborenen Kindes.

Zum Untersuchungsgegenstand wählten wir in erster Linie das Kapillarnetz des Gehirns und der Leber, weil die Blutversorgung dieser Organe beim Neugeborenen eine auffallend reichliche ist, soweit man aus dem Umfang der Arterien schliessen kann (ECKSTEIN¹¹), und weil die Haargefäße des Zentralnervensystems dem Kreislauf dauernd offen stehen, was

wahrscheinlich auch von der Leber gesagt werden kann, die beim Neugeborenen strotzend mit Blut gefüllt ist. Zu den Präparaten wurden vom Rostralende des verlängerten Markes und vom Vorderrande des Leberlappens — immer von derselben Stelle — abgeschnittene Stücke benutzt. Die Abbildungen 3—10 geben einige Mikrophotographien unserer in vorerwähnter Weise (SJÖSTRAND¹⁰) gefärbten Rückenmarks- und

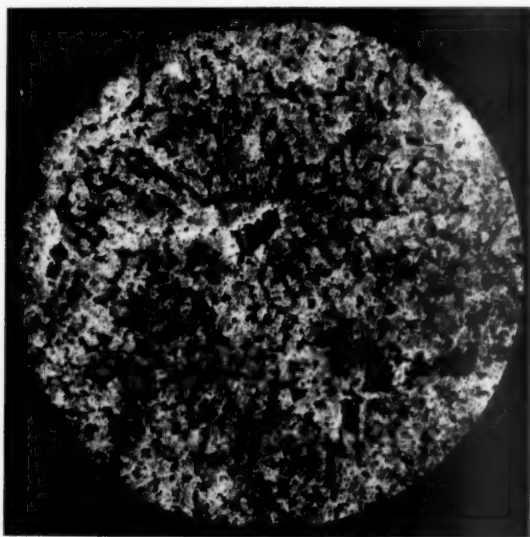


Abb. 10. Sjöstrands Methode. Hepar eines 3730 g schweren, im X. Monat Geborenen.

Leberpräparate wieder.* Sie zeigen deutlich die verschiedene Dichtigkeit des Kapillarnetzes bei Neugeborenen in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Wir wollen nun prüfen, ob es möglich ist, auf Grund unserer Feststellungen die bei Frühgeburten auftretenden Symptome, deren Erforschung wir in der Fragestellung uns zum Ziel setzten, zu erklären.

* Die Dicke der Schnitte beträgt in sämtlichen Präparaten 150 μ .

Zunächst haben wir die Frage zu beantworten: Erschwert ein weitmaschiges Kapillarnetz die in den Zellen stattfindende Oxydation?

Der Sauerstoffdruck der Gewebe ist nicht mit Sicherheit bekannt. Man hat es mit mehreren verschiedenen Methoden zu berechnen versucht. Ohne hier auf dieselben näher einzugehen, verweisen wir nur auf eine Abhandlung, in welcher CAMPBELL¹² die auf den Sauerstoffdruck bezügliche Literatur zusammengestellt hat. Am Ende seines Aufsatzes schreibt er wie folgt: »In whatever way the gas tensions be altered by experiment, when the animal settles down again to normal resting conditions, the carbon dioxide and the oxygen tension in the tissues return to their original normal levels. There is a normal tissue oxygen tension and if this be altered the organism, as soon as possible, endeavours to restore it to the normal level again. For all mammals tested, including monkey and man, the normal tissue oxygen tensions have been found to lie between 20 and 40 mm/Hg.« Die Intensität des Verbrennungsprozesses ist jedoch in verhältnismässig weiten Grenzen unabhängig vom Sauerstoffdruck, falls man instande ist, einen bestimmten Druck in den Geweben aufrechtzuerhalten. Nach MEYERHOF¹³ ordnet die Ruhezelle ihre Verbrennung ohne Abhängigkeit vom O₂-Druck an, weil sie Überschuss an Sauerstoff enthält. In den tieferen Geweben der höher entwickelten Organe ist jedoch ein Sauerstoffmangel nachzuweisen. In dieser Weise erklärt man z. B. VERZAARS¹⁴ Beobachtung, dass in den Muskeln eine bestimmte Proportionalität zwischen Sauerstoffdruck und Gasumsatz besteht. MEYERHOF¹⁵ hat ferner konstatiert, dass die Abnahme der Atmung, wenn das betreffende Individuum aus reiner Sauerstoffatmosphäre an die Luft versetzt wird, nicht direkt vom Partialdruck, sondern von der schlechten Sauerstoffversorgung der inneren Muskelzellen herrührt. Die in den Geweben stattfindende Oxydation verzögert sich also, wenn der Sauerstoffdruck unter eine bestimmte Grenze sinkt. Der Sauerstoffdruck wiederum nimmt in den Geweben recht schnell ab, je nachdem die Entfernung von dem Medium, von welchem der Sauerstoff in das Gewebe

diffundiert wird, zunimmt (Abb. 11, nach HILL¹⁶). Die Abbildung gibt eine graphische Darstellung von der Diffusion des Sauerstoffes aus der Flüssigkeit, wo der Sauerstoff als konstant betrachtet wird, in das Gewebe hinein, wo der Sauerstoffverbrauch mit konstanter Geschwindigkeit erfolgt, wo m. a. W. die Intensität der Oxydationsprozesse unverändert bleibt. Die folgende Formel bezeichnet nach HILL die grösste

Entfernung, bis zu welcher Sauerstoff vordringt: $b' = \frac{\sqrt{2k y_0}}{a}$.

In der Formel bedeutet b' = den Abstand von dem Sauerstoff enthaltenden Medium, k = die Diffusionskonstante, y_0 = die als

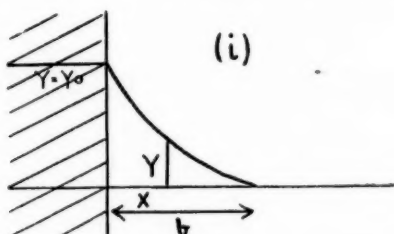


Abb. 11. Nach HILL. Sauerstoffdiffusion in das Gewebe unter normalen Umständen. y = Sauerstoffkonzentration; x = Entfernung von der Oberfläche; y_0 = konstant verbleibende Sauerstoffkonzentration an der Geweboberfläche; i = Gewebsdicke, die grösser ist als b' = der grösste Abstand, bis zu welchem der Sauerstoff vordringt.

konstant betrachtete Sauerstoffkonzentration und a = die Geschwindigkeit des Sauerstoffverbrauches. KROGH¹⁷ hat die Diffusionskonstanten des Sauerstoffes in den verschiedensten Geweben berechnet und dabei beobachtet, dass der Sauerstoff in den Geweben von Tieren bedeutend langsamer als durch Wasser oder Gelatine hindurch diffundiert wird. Auf Grund des Obengesagten kann festgestellt werden, dass die Maschenweite des Kapillarnetzes, wenn sie einen genügend hohen Grad erreicht, für die Sauerstoffversorgung der Gewebszellen verhängnisvoll werden kann. Ein wohlbekanntes Beispiel für das Verhältnis zwischen der Dichtigkeit des Kapillarnetzes und der Intensität des Stoffwechsels bietet das Verhalten des Kapillarnetzes in dem ruhenden und dem

funktionierenden Muskel. In dem in Tätigkeit befindlichen Muskel eröffnen sich dem Kreislauf zahlreiche Haargefäße, die im Ruhemuskel geschlossen bleiben. Wir wissen ebenfalls, dass trotz alledem während der Muskelfunktion mehr Sauerstoff als normalerweise aus dem Blut verbraucht werden kann (KROGH¹⁸, LINDHARD¹⁹), so dass die Abnahme des Sauerstoffdruckes im Venenblut sogar bis 12 mm/Hg möglich ist. Bei sehr starker Muskeltätigkeit erfolgt die Bildung von Milchsäure in den Muskeln derart schnell, dass nicht alles Zeit hat zu verbrennen, weil der Sauerstoff nicht in genügend grossen Mengen in die Muskelzellen diffundieren kann. Die Milchsäure sammelt sich also im Organismus an und wird erst in einem späteren Stadium oxydiert (HILL¹⁶). CAMPBELL²⁰ hat nachgewiesen, dass man bei einem lebenden Versuchstier nicht für längere Zeit den Sauerstoffdruck unter 40 % des normalen Wertes herabsetzen kann, ohne das Leben des Tieres aufs Spiel zu setzen. Der Sauerstoffmangel der Gewebe wurde bei den Versuchstieren hervorgerufen durch Bluthämolyse, mit Hilfe von Blutungen, durch Einatmung sauerstoffarmer Luft usw.

Versuchen wir nun auf Grund der obigen Darstellung die eingangs aufgeworfene Frage zu beantworten, so haben wir festzustellen, dass das weitmaschige Kapillarnetz der Frühgeborenen die Sauerstoffversorgung der Gewebe erschwert. Wenn infolgedessen in irgendwelchen Zellen ein so starker Sauerstoffhunger entsteht, dass die beim anaeroben Zellstoffwechsel aufkommenden sauren Substanzen nicht vollständig oxydiert werden können, verschiebt sich die Reaktion des betreffenden Gewebes in saurer Richtung, demzufolge vermehrt sich in dem die Blutgefäße des Gewebes durchströmenden Blut die vom Oxyhämoglobin aus erfolgende Dissoziation des Sauerstoffes und der Sauerstoffdruck in den Blutgefässen der Gewebe steigt. Daher kommt es, wie unsere Darstellung zeigt, dass der Sauerstoffdruck auch in den Geweben zunimmt und die Oxydation vollständiger wird. Nun verschwindet jedoch der den Sauerstoffdruck in der Zelle vermehrende Faktor und saure Substanzen fangen wieder an, sich in den Geweben an-

zuhäufen, bis derselbe Prozess von neuem beginnt. Wenn das Kapillarnetz nicht genügend dicht ist, kann der Sauerstoffdruck in den Geweben andauernd unter die von CAMPBELL festgestellte kritische Schwelle sinken, in welchem Fall die Frühgeburt natürlich nicht lebensfähig ist.

Auf Grund des Obengesagten kann also festgestellt werden, dass der niedrige Grundumsatz und die Neigung des Frühgeborenen zur Azidose auf die Grösse der Haargefässmaschen zurückgeführt werden können.

Aus der obigen Darstellung geht weiter hervor, dass die schlechte Wärmeregulation der Frühgeburten sich durch die gleiche anatomische Eigentümlichkeit erklären lässt. Unter günstigen Umständen vermag eine Frühgeburt eine zum Leben genügend starke Verbrennung aufrechtzuerhalten und zugleich die Körperwärme zu bewahren; aber wenn die Temperatur in der Umgebung sinkt, ist die Verbrennung nicht mehr einer entsprechenden Steigerung fähig, da die Sauerstoffversorgung der Gewebe wegen der ihr von der Diffusionsmöglichkeit gesetzten Grenze nicht mehr effektiv genug sein kann. Die chemische Wärmeregulierung bewegt sich infolge der mangelhaften Diffusionsmöglichkeiten der O_2 in sehr engen Grenzen. Es versteht sich auch von selbst, dass jede Zunahme der Zelltätigkeit, wie unter anderem die Muskelarbeit, dazu angetan ist, in verhängnisvollster Weise das Leben des Frühgeborenen zu gefährden, da jede vermehrte Funktion eine intensivere Verbrennung verlangt und somit danach strebt, den Sauerstoffdruck der Gewebe unter die kritische Schwelle herabzudrücken.

Wir möchten jedoch nicht ein unentwickeltes Kapillarnetz für die einzige Ursache der obenbeschriebenen Symptome halten. Ein unentwickelter Organismus besitzt selbstverständlich noch andere Regulationsschwierigkeiten. Doch wollen wir betonen, dass sich mit jeder Regulation eine aktive Zelltätigkeit verbindet und die dazu erforderliche Energie wird nur durch Verbrennung erzielt, wenschon die anaerobe Energieproduktion zeitweilig für das Energiebedürfnis der Zellen sorgen kann. Wir wissen auch, dass die graue Hirnsubstanz

gegen eine Abnahme des Sauerstoffdruckes sehr empfindlich ist, und von der ungehemmten Funktion jenes Zentralnervensystems ist ja das Zusammenwirken aller anderen Organe in letzter Hand abhängig.

Auf der obigen Grundlage dürfte sich auch der bei Frühgeburten auftretende periodische Atmungstyp erklären lassen. Das wird uns wohl am besten klar, wenn wir erst kennen lernen, wie auch bei jedem gesunden Individuum experimentell eine periodische Atmung erzeugt werden kann. DOUGLAS und HALDANE²¹ haben gezeigt, dass es möglich ist, bei jedem beliebigen Menschen in folgender Weise die Atmung so umzuwandeln, dass sie eine periodische, dem CHEYNE-STOKESchen Typ entsprechende wird. Die Versuchsperson atmet, bequem sitzend, tief und schnell etwa 2 Minuten, worauf dann ein etwa 2 Min. währender Atmungsstillstand folgt. Wenn die Atembewegungen dann wieder einsetzen, ist die Atmung eine Weile periodisch. Die Forscher erklären ihr Experiment in folgender Weise: Während des primären Atmungsstillstandes sinkt der alveolare Sauerstoffdruck und damit auch der Sauerstoffdruck im Arterienblut und in den Atmungszentra, was eine Milchsäureanhäufung in den Atmungszentra zur Folge hat. Infolgedessen ist ein bedeutend niedrigerer Kohlensäuredruck als normalerweise nötig, um die Atmungszentra zu reizen. Die durch den Reiz hervorgerufenen Atembewegungen vermehren plötzlich den Sauerstoffdruck in den Alveolen, dem Arterienblut und den Atmungszentra, weshalb die Milchsäure aus den Zentra verschwindet, und der herrschende CO_2 -Druck, der seinerseits unter dem Einfluss der Atembewegungen herabgesetzt ist, genügt nicht, um die Reizschwelle der Zentra zu erreichen, bevor sich während des neuen Atmungsstillstandes neue Milchsäure in den Zentra angesammelt hat. Es ist also ein Sauerstoffmangel in den Zentra, der die Umwandlung der Atmung in eine periodische veranlasst.

Wir wollen nun dazu übergehen, den Entstehungsmechanismus des periodischen Atmungstyps bei Frühgeburten zu untersuchen. Ein weitmaschiges Kapillarnetz ruft ohne Zweifel einen Sauerstoffmangel auch im verlängerten Mark hervor.

Es wurde oben darauf hingewiesen, dass die durch Sauerstoffmangel verursachte mangelhafte Verbrennung saure Stoffe anhäuft, welche, die Dissoziation des Sauerstoffes aus dem Oxyhämoglobin vermehrend und somit den Sauerstoffdruck in den Kapillaren des betreffenden Gewebes steigernd, vorübergehend den Sauerstoffdruck im Gewebe selbst erhöhen können. Darauf beruht, wie in den Experimenten von DOUGLAS und HALDANE, das Schwinden der sauren Stoffwechselprodukte. In den Atmungszentra des Frühgeborenen kann man also bald Sauerstoffmangel und infolgedessen eine Anhäufung saurer Substanzen finden, bald wieder als Folge des ersteren Zustandes eine vorübergehende Steigerung des Sauerstoffdruckes und ein Schwinden der sauren Stoffwechselprodukte. Bei der Abschätzung des Kohlensäuredruckes im Blut der Frühgeburten sind folgende Gesichtspunkte zu beachten: die hohen Hämoglobinwerte im Blut des Frühgeborenen wie auch die entsprechenden Werte des reifen Neugeborenen sind dazu angetan, die Fähigkeit des Bluts, Kohlensäure zu binden, herabzusetzen (HASSELBALCH²²), und bei der Frühgeburt häufen sich infolge der wenigstens zeitweilig auftretenden mangelhaften Verbrennung vermutlich auch im Blut Säuren, die ihrerseits auch in derselben Richtung wirken. Da die Fähigkeit des Bluts, Kohlensäure zu binden, herabgesetzt ist, wird die Abführung der in den Geweben entstehenden Kohlensäure erschwert und der Kohlensäuredruck steigt. Das befördert auch die Dissoziation des Oxyhämoglobins und gleichzeitig verbessert sich die Sauerstoffversorgung der Gewebe. Bei der Reduktion der grossen Hämoglobinmenge steigt jedoch die Fähigkeit des Blutes, die Kohlensäure dementsprechend zu binden. Es ist möglich, dass die bei Frühgeburten während der Atmungsperiode vorkommende starke Ventilation die in den Geweben entstehende Kohlensäure abzuführen vermag, und in dem Falle kann der Kohlensäuredruck im Blut der Frühgeburt wahrscheinlich unter die Reizschwelle der Atmungszentra sinken. In den Atmungszentra der Frühgeburt können somit alle Umstände

vorkommen, die nötig sind, um sogar bei einem gesunden Erwachsenen eine periodische Atmung zu erzeugen.

Nachdem wir festgestellt haben, dass das Kapillarnetz der Frühgeburt weitmaschiger ist als dasjenige eines reifen Neugeborenen, fällt auch auf die von RÄIHÄ und SALMI¹ ausgeführten Versuche neues Licht. In jenen Versuchen wurde nachgewiesen, dass die periodische Atmung der Frühgeburt nach einer Blutung regelmässig wird. Wenn die Hämoglobinkwerte sinken, wird natürlich die Sauerstoffversorgung der Gewebe beim Frühgeborenen erschwert und infolgedessen lässt sich die Azidität der Atmungszentra nicht einmal vorübergehend beseitigen, weshalb die Atembewegungen ununterbrochen fort dauern. Es ist auch natürlich, dass man imstande ist, durch genügende Vermehrung des Kohlensäuregehalts der Atmungsluft die in den Lungen stattfindende Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff zu vermeiden und somit durch Herabsetzung des Sauerstoffdruckes der Gewebe einen fort dauernden Reizungszustand in den Atmungszentra aufrechtzuerhalten. SALMI²³ hat denn auch nachgewiesen, dass eine genügend starke Vermehrung des CO₂-Druckes der Atmungsluft den Atmungstyp frühgeborener Kaninchen vorübergehend zu verändern vermag.

Unsere Erklärung der periodischen Atmung der Frühgeburten lässt durchaus nicht die früher mitgeteilten Erklärungen ausser acht. Die Ursache, welche in einem unentwickelten Atmungszentrum »den Zerfall des Atemzentrums« (PEIPER²⁴) bewirkt, ist unserer Auffassung nach die mangelhafte Sauerstoffversorgung beim Neugeborenen. Wie wissen auch, dass beim Erstickungstode jedes Säugetiers der Atmungstyp selbst während der Erstickung sich stufenweise verändert, und weiter, dass bei der auf hohen Bergen mit der Abnahme des partialen Sauerstoffdruckes entstehenden Bergkrankheit als ein Symptom die CHEYNE-STOKESsche Atmung auftritt. Es ist auch möglich, dass in verschiedenen Entwicklungsstadien befindliche Atmungszentra verschiedene Reizschwellen besitzen und dass deren Lokalisation in bezug auf die Kapillaren schwankt. Ebenso kann die Koordination der bulbären und

suprabulbären Atmungszentra (LIEDHOLM²⁵) unter den vom Blutkreislauf herrührenden Funktionsstörungen leiden. Der von mehreren Forschern, wie REICHE, CANESTRINI und v. RECKLINGSHAUSEN, ausgesprochenen Auffassung, dass das neugeborene Kind sich »in einem Zustand dauernder physiologischer Atemnot« befinde, schliessen wir uns in betreff der Frühgeburten an. Diese Atemnot dürfte zum Teil von der mangelhaften Entwicklung des Kapillarnetzes abhängen, doch spielt wohl die Struktur der Brusthöhle und ihrer Organe, wie die genannten Forscher bemerken, in dieser Beziehung eine ganz spezielle Rolle. Dabei ist der Blutkreislauf der Lungen zu berücksichtigen und gleichzeitig ist zu beachten, dass eine schlechte Sauerstoffversorgung der Atmungsmuskeln bestimmt die daselbst etwa vorkommenden Ermüdungserscheinungen begünstigt, die SALMI²³ wenigstens zum Teil auf die Unregelmässigkeit der Atembewegungen des Frühgeborenen zurückführen will.

Die angeführten Gesichtspunkte werfen auch neues Licht auf den Entstehungsmechanismus der bei Frühgeburten sowohl in ihrer ersten Lebenszeit als auch später im Alter von 2—3 Monaten vorkommenden asphyktischen Anfälle. Sofern diese nicht auf Gehirnläsionen im Zusammenhang mit der Geburt beruhen (YLFRO²⁶), liegt ihre Ursache vermutlich im Sauerstoffmangel der Gewebe des Organismus, ein Mangel, der wie CAMPBELL²⁰ nachgewiesen hat, den Säugern sehr bald verhängnisvoll wird. In den ersten Lebensstunden und -tagen kann dieser Sauerstoffmangel durch ein unentwickeltes Kapillarnetz an sich hervorgerufen und durch allerhand aktive Tätigkeit, wie Unruhe, mit dem Essen verbundene Muskelarbeit und Drüsenfunktion usw. befördert werden. Die im späteren Alter auftretenden Anfälle dürften wiederum dann entstehen können, wenn die Zunahme der Dichte des Kapillarnetzes langsamer erfolgt, als die Abnahme der Hämoglobinwerte des Blutes. Die hohen Hämoglobinwerte des Neugeborenen sinken ja innerhalb einiger Wochen bedeutend, und zwar geschieht dies bei Frühgeborenen bekanntlich in noch höherem Masse. Hat das Kapillarnetz sich zu dieser Zeit

nicht bedeutend vermehrt, so hat das ohne Zweifel einen lebensgefährlichen dauernden Sauerstoffmangel in den Geweben zur Folge.

Als mitwirkender Faktor am Entstehungsmechanismus auch manchen anderen beim Frühgeborenen auftretenden Symptoms dürfte die mangelhafte Differenzierung des Blutgefäßsystems zu betrachten sein. Wir wollen hier nur zwei derartige Symptome hervorheben, die sich eng an die Organe anschliessen, von deren Kapillaren in dieser Arbeit mikrophotographische Aufnahmen wiedergegeben sind.

Es ist erstens bekannt, dass bei Frühgeborenen im späteren Alter sehr oft eine geistige Minderwertigkeit zum Vorschein kommt. In diesem Zusammenhang ist es beachtenswert — da das Kapillarnetz des Zentralnervensystems beim Frühgeborenen im Augenblick der Geburt recht unentwickelt ist —, dass TARASEVIČ und VIŠNEPOLSKI²⁷ bei fast jedem zweiten von ihnen untersuchten Neuropathen und geistig Debilen »eine gehemmte Kapillarentwicklung« konstatierten. Auch viele andere Forscher haben bei Oligophrenen ein defektes Kapillarnetz gefunden. Wir wollen hier nicht näher auf diese weittragende Frage eingehen, sondern richten nur die Aufmerksamkeit auf die Eigenschaften des Kapillarnetzes der Frühgeborenen als einen eventuellen ätiologischen Faktor in der bei ihnen häufig vorkommenden geistigen Minderwertigkeit.

Zweitens führt die mangelhafte Entwicklung der Leberkapillaren unmittelbar den Gedanken auf ein bei Frühgeburten kräftiger und anhaltender auftretendes Neugeborenen-symptom, nämlich den Ikterus neonatorum. HEINIÖ²⁸ schreibt in seiner letzten, diese Frage erörternden Arbeit, es habe sich gegenwärtig mehr und mehr die Auffassung verbreitet, dass dieser Ikterus und die ihn verursachende Hyperbilirubinämie von dem raschen Verschwinden der Polyglobulie des Neugeborenen, d. h. von einem während der ersten Lebens-tage stattfindenden schnelleren Zerfall der roten Blutkörperchen beruht, wobei einige Forscher, insbesondere YLFRÖ, die Meinung vertreten, dass auch die Leber als ein zentraler

Faktor zur Entstehung der Hyperbilirubinämie beiträgt. Das Ergebnis seiner Arbeit fasst HEINIÖ dahin zusammen, dass der Gedanke nahe liegt, dass die Fähigkeit der Leber, das aus den zerfallenden Blutkörperchen entstehende Bilirubin auszuscheiden, schwanke, und dass diese Schwankungen eine Ursache seien der neben der wechselnden Geschwindigkeit des Blutkörperchenzerfalls beim Neugeborenen ungleich stark hervortretenden Hyperbilirubinämie.

Wenn man auf unseren Mikrophotographien das Kapillarnetz der Leber aufmerksam betrachtet, zeigt es sich, dass die Dichte des Netzes je nach dem Gewicht des Neugeborenen bedeutend schwankt. Weiter wurde nachgewiesen, dass nicht einmal Neugeborene gleichen Gewichts ein Kapillarnetz von identischer Dichte besitzen. Die Differenzierung des Kapillarnetzes der Leber und auch der Hautkapillaren (vgl. S. 119) kann also im Augenblick der Geburt bei verschiedenen Individuen ungleich weit fortgeschritten sein. Das aus zerfallenden Blutkörperchen entstehende Bilirubin muss durch die Wandungen dieses Netzes ausgeschieden werden. Je kleiner das Areal ist, durch welches das Bilirubin die Blutgefäße verlassen kann, um so langsamer muss der Austritt erfolgen. Beim Lichterwerden des Kapillarnetzes vermindert sich der gesamte Flächenraum seiner Wände in recht hohem Grade und wir können daher verstehen, dass dadurch Ausscheidungsschwierigkeiten aufkommen, namentlich falls die Bilirubinbildung zugleich schneller als sonst erfolgt. Die Leberzellen beteiligen sich auch aktiv an dieser Ausscheidung und die Geschwindigkeit und Intensität ihres Wirkens sind wieder abhängig von der Geschwindigkeit der in ihnen stattfindenden Verbrennung, gleich der Energieproduktion auch jeder anderen aktiven Zelle. Also muss auch die aktive Sekretionstätigkeit der Leberzellen unter dem in den Leberzellen herrschenden Sauerstoffmangel leiden. Wenn wir in Betracht ziehen, dass schätzungsweise etwa 30—40 % der im Ruhestoffwechsel des Menschen entstehenden Wärme in der Leber gebildet werden, muss die in der Leber stattfindende Verbrennung eine

recht schnelle sein. Es kann somit auch ein leichter Sauerstoffmangel in der Leber eine mächtige Funktionshemmung hervorrufen. Die von uns nachgewiesenen Dichtigkeitsschwankungen des Leberkapillarnetzes können also sowohl direkt durch erschwerte Abführung des Bilirubins aus dem Kreislauf als auch durch erschwerte Funktion der Leberzellen als mitwirkende Faktoren zur Entstehung des Ikterus neonatorum beitragen.

Es ist oben an Hand von Mikrophotographien dargelegt worden, dass das Kapillarnetz des Frühgeborenen um so grössere Maschen hat, je kleiner die Frühgeburt zur Welt kommt, und auf diese Feststellung gestützt haben wir eine neue Ansicht vom Entstehungsmechanismus des für manche Frühgeburt charakteristischen Symptoms und der das Leben und die fortgesetzte Entwicklung derselben bedrohenden Störung vorgelegt. Unsere Auffassung dieser Erscheinungen fusst also auf der Grundlage, dass die Differenzierung des Blutkreislaufs bei einem zu früh geborenen Kinde eine mangelhafte ist. Dies dürfte sowohl in betreff der Blutgefässe wie auch aller anderen Gewebe a priori als ein Faktum betrachtet werden können. Das Zentrale für die Tragweite unserer Anschauungsweise ist der Umstand, ob die Entwicklung der Blutgefässe bei der Geburt weniger vervollständigt ist als die Differenzierung der übrigen, für das Leben des Individuums und das Zusammenwirken der verschiedenen Organe notwendigen Zellen. Dieses Problem dürfte erst durch eine grosse Forschungsarbeit entschieden werden können, doch kann man wohl schon in diesem Stadium auf Grund der Literatur verhältnismässig gut begründete Hypothesen aussprechen.

Wenn man den Bau einer neugeborenen Frühgeburt betrachtet, so findet man, dass sämtliche Gewebe mesodermalen Ursprungs im Verhältnis weniger entwickelt sind als die vom Ekto- oder Entoderm ausgehenden. Ylppö schreibt: „Die Körperproportionen weichen stark von denen grösserer Kinder ab“. Der Kopf ist unverhältnismässig gross

im Vergleich zu dem des reifen Neugeborenen, aber der Gesichtsteil des Schädels unproportional klein im Verhältnis zum Hirnteil. Das Fettgewebe ist bedeutend dünner als bei einem reifen Kinde und die Gliedmassen sind auffallend kurz. Die ganz spezielle Sprödigkeit der Gewebe des Frühgeborenen dürfte auch von der schlechten Differenzierung des Stützgewebes herrühren. Vergleicht man damit die ekto- und entodermalen Gewebe, so dürfte es sicher sein, dass namentlich das Zentralnervensystem und die Leber relativ grösser sind als bei einem reifen Neugeborenen. In betreff der übrigen Organe wird dies nicht besonders betont, aber wie schon aus dem Gesagten hervorgeht, herrscht ein deutliches Missverhältnis zwischen dem Entwicklungsstadium der mesodermalen Gewebe und derjenigen anderer Herkunft. Die aus dem Mesoderm hervorgegangenen Blutgefässe dürften somit weniger differenziert sein, als z. B. das zentrale Nervensystem und die grossen, mit dem Verdauungskanal zusammenhängenden Drüsen.

Wenn man nach der Ursache forscht, muss man unwillkürlich an die normale Wachstumsregulierung denken. Wir wissen, dass in gewissen Entwicklungsstadien sich mit dem relativ gesteigerten Massenwachstum gewisser innersekretorischer Drüsen zu jenem Zeitpunkt auch eine relativ gesteigerte Tätigkeit verbindet. Nach den klassischen Experimenten von GUDERNATSCH und dieselben bestätigend ist bei allen Wirbeltieren festgestellt worden, dass die Hyperfunktion der Schilddrüse spezifisch das Wachstum des epithelialen Gewebes und des zentralen Nervensystems steigert. Es ist ferner allgemein bekannt, dass die Vervollständigung des Stützgewebes mit der Funktion der Geschlechtsdrüsen verknüpft ist. Die Implantationsversuche von SCHULZE, SCHMITT und HÖLLDOBLER²⁹ und die histologischen Untersuchungen von HAMMAR³⁰ haben dargelegt, dass beim menschlichen Fetus die Schilddrüse vom 3. Embryonalmonat ab tätig ist. LUCIEN und GEORGE³¹ stellten regelmässige relative Gewichtsschwankungen der menschlichen fetalen Schilddrüse fest. Das Gewicht der Schilddrüse menschlicher Feten steigt re-

lativ bis zum sechsten Fetalmonat, um dann einen relativen Rückgang zu erfahren. Auf Grund dieses Befundes sind wir also berechtigt anzunehmen, dass der Massenzuwachs des epithelialen Gewebes und des zentralen Nervensystems im 3. bis 6. Fetalmonat relativ am intensivsten ist und vom sechsten Fetalmonat ab sich relativ verlangsamt. Die Blutgefässe und Kapillaren, die mesodermalen Ursprungs sind, suchen also während der späteren Fetalzeit die ihnen im Wachstum vorangeeilten Gewebe einzuholen. Je kleiner eine Frühgeburt also zur Welt kommt, um so grösser ist das Missverhältnis zwischen dem Entwicklungsstadium des Kapillarnetzes einerseits und demjenigen der epithelialen Zellen und des Zentralnervensystems anderseits und um so zentraler sind auch die von der mangelhaften Entwicklung des Kapillarnetzes herrührenden, das junge Leben bedrohenden Gefahren.

Es dürfte in diesem Zusammenhang auch angebracht sein die Beobachtung zu betonen, dass sowohl die Geschlechtsdrüsenhormone als auch die die Funktion der Geschlechtsdrüsen anregenden Hormone die Entwicklung der Frühgeburten befördern (CARRENO³², SCHILLER³³, SCHULZE³⁴, REICHE³⁵ u. a.).

Zusammenfassung.

1. Bei der Darstellung von Blutgefäss-Injektionspräparaten wird die grössere Fragilität der Kapillaren von frühgeborenen im Vergleich zu denjenigen von reifen Kindern festgestellt.

2. Beim Färben des Kapillarbluts wird konstatiert, dass die Maschen im Kapillarnetz der Frühgeburt um so weiter und spärlicher sind, je kleiner dieselbe war, als sie zur Welt kam.

3. Es wird nachgewiesen, dass die grossen Maschen des Kapillarnetzes die Sauerstoffversorgung der Gewebe erschweren.

4. Auf den obigen Befund lassen sich folgende Umstände wenigstens zum Teil zurückführen:

- a) der relativ niedrige Grundumsatz der Frühgeburt,
- b) ihre Neigung zur Azidose,
- c) ihre schlechte Wärmeregulation.

5. Als eine Ursache der in den nächsten Tagen nach der Geburt auftretenden asphyktischen Anfälle wird der von dem weitmaschigen Kapillarnetz abhängende Sauerstoffmangel hervorgehoben. Die Entstehung von später, im Alter von 1 bis 3 Monaten vorkommenden asphyktischen Anfällen wird ausserdem durch die Abnahme des Bluthämoglobins begünstigt.

6. Es wird angenommen, dass die Periodizität der Atmung bei Frühgeborenen primär von dem durch das weitmaschige Kapillarnetz hervorgerufenen Sauerstoffmangel in den Atmungszentra abhängt.

7. Die durch das weitmaschige Kapillarnetz hervorgerufenen Übelstände können eventuell auf die Entstehung der bei Frühgeburten häufig vorkommenden geistigen Entwicklungsschwäche einwirken.

8. Als ein Faktor, der die Entstehung des Ikterus neonatorum begünstigt, gilt der von dem grossmaschigen Kapillarnetz abhängende, ungewöhnlich kleine Flächenraum der Leberkapillärwände sowie die eventuell vom Sauerstoffmangel der Leberzellen herrührende mangelhafte Leberfunktion.

9. Es wird konstatiert, dass unsere bisherige Kenntnis der hormonalen Regulierung des fetalen Wachstums uns zu der Annahme berechtigt, dass die Vermehrung der Kapillaren bis zum sechsten Fetalmonat eine relativ langsamere ist, als der Massenzuwachs des zentralen Nervensystems und des epithelialen Gewebes, und dass die Entwicklung des Kapillarnetzes vom sechsten Fetalmonat ab den Vorsprung verkürzt, den das Zentralnervensystem und die epithelialen Gewebe bis dahin im Wachstum gewonnen haben.

Literatur.

1. RÄHÄ und SALMI: Acta Paediatrica. XV. 1934.
2. HOLLAND u. MEYER: Münch. med. Woch. 42. 1918.
3. MAYER: Zit. nach Lindfors.
4. LINDFORS: Duodecim 1924.
5. SALVIOLI: Pediatr. Riv. 40. 1932.
6. CRAIGIE: Journal comp. Neur. 38. 1924.
7. KADYI: Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes. Lemberg. 1889.
8. YLPPÖ: Ztschr. Kinderheilkunde 38. 1924.
9. BERNFELD: Mschr. Kinderheilk. 5. 1931.
10. SJÖSTRAND: Skand. Arch. f. Phys. 68. 1934.
11. ECKSTEIN: Zeitschr. Kinderheilk. 54. 1933.
12. CAMPBELL: Phys. Rev. XI. 1931.
13. MEYERHOF: Pflügers Arch. 149. 1912.
14. VERZÁR: Journ. of phys. 45. 1912.
15. MEYERHOF: Pflügers Arch. 175. 1919.
16. HILL: Proc. Royal Soc. 104. 1929.
17. KROGH: Journ. of phys. 52. 1919.
18. —, „ „ „ 52. 1919.
19. LINDHARD: Pflügers Arch. 161. 1915; mit KROGH Skand. Arch. f. Phys. 27. 1912.
20. CAMPBELL: Journal of Phys. 65. 1928.
21. DOUGLAS u. HALDANE: Journ. of phys. 38. 1909.
22. HASSELBALCH: Bioch. Ztschr. 80. 1917.
23. SALMI: Acta Soc. Med. Fenn. »Duodecim» Ser. B. 18. Fasc. 1.
24. PEIPER: Mschr. Kinderheilk. 47. 1930; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 40. 1931; Jb. Kinderheilk. 139. 1933.
25. LIEBHOLM: Klin. Wochenschr. 1934.
26. YLPPÖ: Ztschr. Kinderheilk. 20. 1919 u. 24. 1919 u. Handb. Kinderheilk. Pfandler-Schlossmann 1923.
27. TARASEVIČ u. VISNEPOLSKI: Vrač. Delo. 14. 1931. Zit. bei Zbl. Kinderheilk. 27. 1931.
28. HEINÖ: Acta Paediatrica. 14. 1933.
29. SCHULZE, SCHMITT u. HÖLDOBLER: Endokrinol 2. 1928.
30. HAMMAR: Uppsala. Läk.för. Förh. Ny följd 30. 1925.
31. LUCIEN et GEORGE: Rev. franç. Endocrin. 5. 1927.
32. CARRENO: Arch. arg. Pediatr. 3. 1932.
33. SCHILLER: Arch. Gynäk. 147. 1931.
34. SCHULZE: Münch. med. Wochenschr. 1930.
35. REICHE: Ztschr. Kinderheilk. 202. 1930.

Erworbene Lähmungen bei jungen Säuglingen.

Von

Prof. Dr. CORNELIA DE LANGE.

Die beiden Beobachtungen, die ich hier mitteilen will, hängen nicht mit Geburtstraumata von cerebralem, medullärem oder peripherischem Ursprung zusammen und haben ebenso wenig etwas zu tun mit Syphilis, Influenza oder schwerem Darmkatarrh, Vorkommnisse, die in der Literatur erwähnt werden.

Fall 1. Kind *W. v. L.*, geboren den 4. September 1933, wurde am 11. Oktober 1933 in die Kinderklinik aufgenommen. Das Geburtsgewicht betrug fast 3,000 g. Keine Asphyxie. Patientchen ist das 7. Kind gesunder Eltern; die Mutter hatte 2mal einen Abortus. Als das Kind 10 Tage alt war, fing der Nabel an zu nässen; diese Erscheinung nahm zu und die Haut um den Nabel wurde excoriiert. Hinterher meint der Hausarzt sich zu erinnern, dass eines der andern Kinder in jener Zeit eine Angina hatte. (Keine bakteriologische Untersuchung.) Im übrigen wies das Kind keine Krankheitserscheinungen auf, aber am 8. Oktober wurde es plötzlich krank, es weinte mit sehr schwacher Stimme, die Arme waren ganz schlaff, die Beine ebenfalls schlaff, doch in etwas geringerem Masse als die Arme. Das Kind machte den Eindruck, dass Berührung schmerzhaft sei, trank jedoch weiterhin gut und war bei klarem Bewusstsein. Am Abend des 10. Oktober sah es Dr. M. DE BRUIN als Konsiliarius. Dieser verwies es an die Kinderklinik mit der Diagnose: Infektierter Nabel, Parese von Armen und Beinen und Atmungslähmung.

Status praesens. Gewicht 3,550 g. Das Kind macht den Eindruck, ziemlich schwer krank zu sein. Es weint mit sehr schwacher Stimme, als ob es nicht genügend expirieren könne oder es vor Schmerzen nicht zu tun wage. Wenn das Kind weint, bemerkt man an der Atmung wenig Besonders, ausser dem kraftlosen Expirium. Wenn es nicht weint, werden kurze Perioden fast normalen, jedoch etwas zu oberflächlichen Atmens immer

wieder unterbrochen durch eine schluckende und schluchzende Inspiration, wobei der Mund weit offen ist. Manchmal hört man eine Zeit lang ununterbrochene schluchzende Inspirationen mit langsamen Exspirium, gefolgt durch Atempause. Dann wieder kommt sehr oberflächliches Atmen mit Atempause.

Kein Stridor, keine Cyanose. Der Thorax macht bei tiefen Inspirationen gute Exkursionen. Der Turgor hat etwas abgenommen, die grosse Fontanelle ist leicht eingesunken. An den Augen und Augenbewegungen keine Abweichungen. Ohren und Nase ohne Besonderheiten. Die Zunge weist einen weissen Beleg auf, der sich leicht entfernen lässt. An diesem ersten Abend besteht keine Paralyse der Pharynxmuskulatur.

Lungen ohne Abweichungen, Herztöne rein, nicht dumpf. Der Bauch hat die normale Wölbung, Leber und Milz sind vergrössert. Aus dem Nabel kommt dicker, gelblich-weisser Eiter (Kultur keine Diphtheriebazillen; Diplokokken, teilweise intracellulär gelegen, teilweise mit Kapsel, Pneumokokken ähnlich).

Rings um den Nabel liegt über eine Oberfläche von 4×6 cm das Corium frei. Unter Salbenbehandlung schnelle Heilung. Schlaffe paretische Arme, Beine etwas weniger schlaff. Reflexe fehlen.

12. Oktober 1935. Harn ohne Befund. *Blutuntersuchung*: *Suhl* 98 %. Rote 5,130,000. Weisse 19,500. Eos. 1 %. Bas. 1. Stabk. 2. Segm. 34,5. Lymphoc. 56,5. Monoc. 5. 50 % Toxizität. *Senkungsgeschwindigkeit* 1. St. 4 mm. 2. St. 8 mm. Der Zustand ist ungefähr derselbe wie gestern; es fällt jedoch auf, dass die Beweglichkeit des Zäpfchens nur sehr gering ist. Das Kind saugt kräftig an der Flasche, aber die Stimme ist leise und klagend (ähnlich der postdiphtheritischen Stimme).

13. Oktober. Morgens. Das Kind hat eine gute Gesichtsfarbe; die Atmung hat noch ungefähr denselben ächzenden Typus. Der rechte Augenspalt ist etwas weiter als der linke, die rechte Wange etwas flacher und der rechte Mundwinkel liegt etwas niedriger. Die Uvula wird wenig oder nicht bewegt; aber es kommt keine Nahrung durch die Nase zurück.

15. Oktober nachmittags 4 Uhr. Das Kind war bisher ziemlich gut, liegt aber jetzt nach dem Trinken nach Atem zu schnappen und sieht blau aus. *Es kommt Nahrung durch die Nase zurück.*

17. Oktober. Morgens 10 Uhr. Das Kind sieht schlecht aus, cyanotisch, atmet ausschliesslich mit dem Bauch. Es will wohl trinken, kann aber die Nahrung nicht durchschlucken. Ab und zu kommt Nahrung durch die Nase zurück. 5 Uhr nachmittags: L. H. U. verstärkte Bronchophonie und klingende Rhonchi. R. H. U.

viele Rhonchi ohne deutliche Erscheinungen von Infiltration: Sauerstoff. Glucoselavement.

18. Oktober. Das Kind ist cyanotisch, atmet oberflächlich. Der Puls ist fast nicht mehr zu fühlen. Exitus. Während des Aufenthalts im Krankenhaus ist die Temperatur des Kindes normal gewesen. Das Körpergewicht nahm etwas zu.

Die beiden Diagnosen, die erwogen wurden, waren: postdiphtheritische Lähmungen und Encephalo-Myelitis. Die Tatsache, dass der Puls (ausser gegen Ende des Lebens) so gut blieb, dass keine Albuminurie bestand, die Lähmung der Atmungsmuskulatur so langsam zunahm und die Atemnot nicht so gross war, wie man bei den postdiphtheritischen Lähmungen sieht, dies alles kann man gegen Diphtherie anführen. Überdies wäre noch die Hilfhypothese von der Angina nötig, von welcher Angina bakteriologisch nichts bekannt ist. Dennoch war die Diagnose postdiphtheritische Lähmungen wohl verlockend, aber eine Encephalo-Myelitis würde auch alles erklären können. Schliesslich machte dann, wie gewöhnlich in solchen Fällen, eine Pneumonie dem Leben ein Ende.

Bei der Obduktion (Laboratorium von Dr. E. HAMMER) wurde bei makroskopischer Untersuchung gefunden: Alte infizierte Nabelwunde mit organisierender Obliteration der Nabelarterien. Dilatation des rechten Herzens. *Mikroskopisch intakter Herzmuskel.* Doppelseitige konfluierende Bronchopneumonie in den Unterlappen, Bronchitis und Bronchiolitis, Uratinfarkt in den Nieren. Gehirn, Rückenmark mit der Cauda equina und N. N. Phrenici wurden mir von Dr. HAMMER zur Untersuchung überlassen.

Makroskopische Untersuchung.

Die Cisterna cerebello-medullaris hat eine helle Membran und die Arteria basilaris und die vertebrales haben ein normales Aussehen. Es gibt keine Meningitis. Bei der Öffnung des Dural-sackes sieht man nirgends Verklebungen, auch hier besteht also keine Meningitis. Auch am Rückenmark selbst sind keine Abweichungen zu sehen, namentlich nicht an den cervicalen und lumbalen Anschwellungen. Zwecks Färbung nach NISSL und mit Hämatoxylin-Eosin werden Teile der untern und obern Hälfte des Cervikalmarks eingeschlossen in Paraffin, desgleichen vom obern und untern Brustmark und von Lumbalmark. Mehrere Ganglia

intervertebralia, das verlängerte Mark und Stückchen aus dem Globus pallidus und Putamen rechts und links werden ebenfalls in Paraffin eingebettet. Die Cauda equina mit den umringenden Wurzeln wird eingeschlossen in Celloidin und gefärbt nach WEIGERT-PAL und nach VAN GIESON, ebenso die beiden N. N. Phrenici.

Die Untersuchung erwies sich als negativ. Der intakte Zustand des Herzmuskels hatte Diphtherie bereits mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen lassen. Der normale Zustand der Rückenmarkswurzeln, die zugleich mit der Cauda equina untersucht wurden und der Nervi phrenici war damit im Einklang. Jedoch auch von einer Encephalo-Myelitis war nichts zu finden.

Es gibt in der Literatur zahlreiche Beispiele, wo während des Lebens Erscheinungen festgestellt wurden, die mit einem grossen Mass von Sicherheit auf eine Affektion an einer bestimmten Stelle des Nervensystems hinwiesen und wo die Untersuchung nach dem Tode negativ verlief. Auch das Gegenteil ist wahr. Man findet manchmal während des Lebens sogenannte topische Erscheinungen, die nicht gedeckt werden von einem pathologisch-anatomischen Substrat. Die Funktion der Zellen lässt sich ja nie aus unsern histologischen Präparaten erkennen.

Was Diphtherie angeht, so scheint es mir von Bedeutung, die Untersuchung zu erwähnen, die HASLE¹ unter der Leitung von NONNE machte. Sie betraf einen 9jährigen Knaben, der ungefähr einen Monat nach einer durchgemachten Diphtherie eine Lähmung der Uvula und eine Stimmbandlähmung bekam. Die Herztätigkeit wurde unregelmässig, die Patellarreflexe konnten nicht mehr ausgelöst werden. Ungefähr 1 1/2 Wochen später wurde Lähmung der Akkomodation und sämtlicher äusserer Augenmuskeln festgestellt, zugleich eine motorische Schwäche und Ataxie der Beine und in geringerem Grade der Arme. Es bestand verminderte faradische Reizbarkeit der

¹ H. HASLE: Anatomische Untersuchung eines Falles von ausgedehnter postdiphtheritischer Lähmung mit negativem Resultat. Münchener Med. Wochenschrift Nr. 11. 1895.

Muskeln und Nerven. Ungefähr 1 1/2 Monat nach Beginn der Krankheit kam der Exitus. Das Herz erwies sich als verfettet: eine interstitielle Myokarditis konnte nicht festgestellt werden. Das Leberparenchym war ohne Besonderheiten. Mikroskopisch untersucht wurden: Rückenmark und verlängertes Mark (die Schnitte gefärbt mit Borax-Karmin, Nigrosin, Hämatoxylin nach WEIGERT-PAL, WOLTER, Magentarot und Dahliablau nach NISSL). Von den Nerven der N. vagus in seinem Verlauf neben der Carotis, N. oculomotorius beim Austritt aus dem Gehirn und in seinen Muskelzweigen, N. trochlearis, abducens, cruralis, ischiadicus, peroneus, tibialis, medianus (frisch in 1 % Osmiumsäure und gefärbt mit Borax-Karmin und Hämatoxylin nach WEIGERT-PAL, WOLTER). Von den Muskeln: verschiedene Muskeln der untern Extremitäten, Musc. rectus oculi internus und externus, Musc. thyreoarytinoideus, sartorius und das Zwerchfell. Die ganze Untersuchung erwies sich als negativ. Wenn auch diese Beobachtung schon geraume Zeit zurückliegt und wenn auch die histologische Untersuchungstechnik des zentralen Nervensystems seitdem grosse Fortschritte gemacht hat, so meine ich doch, dass auch heutzutage hier keine oder doch keine befriedigende Erklärung für die Erscheinungen gefunden sein würde. Denn zu einem grossen Teil sind die angewendeten Methoden noch dieselben wie heute.

Im zweiten Fall habe ich zu einer Diagnose kommen können. Das sehr junge Alter des Patientchens und der foudroyante Verlauf macht die Beobachtung erwähnenswert.

Kind B., geboren am 10. September 1934, wird aufgenommen am Abend des 28. September 1934. Es ist das erste Kind gesunder Eltern und machte bis zum 25. September einen durchaus normalen Eindruck, strampelte mit den Beinen, bewegte die Arme, schrie mit gutem Klang, kurz betrug sich ganz wie ein normales Neugeborenes. Am 25. September jedoch wies es einige leichte Zuckungen auf, war darauf vollkommen schlaff und die Stimme wurde leise und klagend.

Bei Aufnahme in die Kinderklinik war das Kind bleich, aber es bestand noch keine nennenswerte Cyanose (am nächsten Morgen jedoch wohl). Die Atmung war jedoch fast ausschliesslich diaphragmal bei stark hervorgewölbtem Bauch. Das ganze Kind ist

schlaff, der Kopf wackelt hin und her, die Gehirnnerven erscheinen im übrigen intakt. Das Kind macht den Eindruck, bei klarem Bewusstsein zu sein und Erscheinungen von Meningitis fehlen ganz. Sämtliche Reflexe fehlen mit Ausnahme eines schwachen BABINSKI-Reflexes. An Herz und Lungen werden keine Abweichungen festgestellt. Die Temperatur ist nicht erhöht. Das Kind schwitzt nicht. Am nächsten Morgen ist es cyanotisch, sieht sehr schlecht aus und stirbt in der Nacht vom 29. auf den 30. September.

Während des Lebens des Kindes wurden die folgenden Diagnosen erwogen und zum Teil wieder verworfen.

1. Die WERDNIG-HOFFMANSCHKE Krankheit. Gegen die angeborene Form spricht, dass das Kind anfänglich alle Glieder gut bewegte und dass der eigenartige Stand der Arme mit der starken Pronation fehlte. Die Krankheit in der Form, wie ursprünglich von WERDNIG und HOFFMANN¹ beschrieben worden ist, offenbart sich zuerst in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres.

2. Die OFFENHEIMSCHKE Krankheit, Amyotonia congenita, wurde ausgeschlossen auf Grund der Tatsache, dass die Lähmungen nicht angeboren waren.

3. Periphere Neuritis, die dann eine postdiphtheritische sein müsste; die andern Formen kommen überhaupt nicht in Betracht. In der Tat kommen ab und zu bei Diphtherie frühzeitige Lähmungen vor, namentlich der Pharynxmuskulatur, aber hier würden sie dann am 5. Lebenstag aufgetreten sein bei einem Kind, das die Wochenstube nicht verlassen hatte und bei dem jedes Symptom von Diphtherie fehlte. Auch diese Diagnose wird verworfen.

4. Spontane Blutung im Cervikalmark. Bei hohen Querläsionen können schlaffe Lähmungen, auch der Beine, vorkommen mit Verlust der Sehnenreflexe. Betreffs der Literatur verweise ich nach meiner Veröffentlichung² über Pathothermie. Jedoch fehlt hier jedes ätiologische Moment. Ein Zusammen-

¹ WERDNIG: Archiv f. Psychiatrie. Bnd. 22. 1891. — HOFFMANN: D. Zeitschrift f. Nervenheilkunde. Bnd. 3, 10, 18. — Über die angeborene Form: C. DE LANGE: Psychiatrische und Neurologische Bladen 1916. Nr. 1.

² Acta Pædiatrica. Vol. 17. Fasc. 1. 1934.

hang mit der Geburt ist bei dem anfänglich völligen Wohlbefinden des Kindes höchst unwahrscheinlich.

5. Die HEINE-MEDINSche Krankheit mit Ergriffensein des ganzen Rückenmarks. In der Tat waren im September 1934 Fälle dieser Krankheit in *Amsterdam* beobachtet. Das sehr junge Alter des Kindes und die Tatsache, dass es ein Brustkind war, waren nicht zu Gunsten dieser Diagnose, denn die natürliche Ernährung soll bis zu einem gewissen Grade Immunität geben.¹

6. Bronchitis capillaris. Es ist bekannt, dass diese Patienten manchmal überhaupt nicht husten, dass bei Auskultation die Rhonchi ganz fehlen können, weil entweder die kleinen Bronchi ganz mit Schleim gefüllt sind oder der schwache Inspirationsstrom nicht imstande ist, das Sekret in Bewegung zu bringen. Diese Kinder sind dann blass und oft auffallend schlaff, während die Reflexerregbarkeit erheblich vermindert ist. Betont muss jedoch werden, dass die Schläffheit in unserm Fall doch wohl sehr stark war.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass bei schwerem Darmkatarrh und Influenza dann und wann periphere Lähmungen der Extremitäten gefunden worden sind (FINKELSTEIN's Lehrbuch), aber diese Ätiologie kommt hier nicht in Betracht.

Die *Obduktion* (Laboratorium Dr. E. HAMMER) ergab folgendes:

Es wurde keine kapilläre Bronchitis gefunden. Es war keine Hyperplasie da vom Lymphoiden Gewebe der PEYERSchen Plaques, der Milz und der mesenterialen Lymphdrüsen. Nach mikroskopischen Abweichungen in der Leber wurde nicht gesucht. Eine eingehende Untersuchung verschiedener Muskeln und peripherer Nerven erwies sich als negativ. Dr. E. HAMMER trat mir das Gehirn und das Rückenmark dieses Patientchens zwecks Untersuchung ab.

Makroskopische Besichtigung des Rückenmarks und des Gehirns ergibt nichts Besonderes, namentlich machen die cervikalen und lumbalen Anschwellungen einen normalen Eindruck. Für *mikroskopische* Untersuchung werden Teile des Cervikal-, des obersten

¹ WEISENBURG: Epidemie in Philadelphia 1916. Mitgeteilt im JEREMIAH MILBANK Rapport 1932.

Thorakal- und des Lumbo-Sakralmarks eingeschlossen in Paraffin und die Schnitte gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin, mit Kresyl-Violett nach NISSE, mit Eosin und Toluidin-Blau in der von HARBITZ und SCHEEL¹ in ihrem Buche angegebenen Weise und nach DOMENICI. In Celloidin nach Härtung in MÜLLERScher Flüssigkeit werden eingeschlossen ein Teil des Cervikal- und des Lumbo-sakralmarks und die Schnitte gefärbt nach WEIGERT-PAL und VAN GIESON. In derselben Weise werden verschiedene Rückenmarkswurzeln untersucht. Von den Ganglia intervertebralia gelangen vier zur Untersuchung. Die Medulla oblongata wird eingeschlossen in Paraffin und an Serienschnitten verarbeitet mit oben erwähnten Färbungen; der Frontalteil des Pons und der anschließende Teil mit den Pedunculi cerebri teilweise an Serienschnitten. Ferner kommen zur Untersuchung nach Einschliessung in Paraffin Stückchen aus Neo- und Paläocerebellum, aus den Thalami, aus Globus pallidus, Putamen und Nucleus caudatus beiderseits, von den Gyri centrales, von frontalen, temporalen und occipitalen Lappen, die Regio tubero-infundibularis und die Corpora mamillaria.

Rückenmark. Die Abweichungen sind am stärksten in Lumbo-sakralmark, sodann im Cervikalmark, am geringsten im Thorakalmark, obschon auch dieses in erheblichem Masse angegriffen ist. Da und dort sind in den Rückenmarkswurzeln leichte Entzündungserscheinungen in der Form von kleinen Infiltraten zu sehen; sehr deutlich ist in den WEIGERT-PALSchen Präparaten die Degeneration der Markscheiden der Wurzeln zu beobachten, die hier und da bereits zur Fragmentation geführt hat. Dasselbe gilt von den Markscheiden der Fasern in den Vorderhörnern, die grosse Schwellungen aufweisen (»ballooning«). Fig. 1 u. 2.

Die Anzahl Zellen in der Pia-arachnoidea ist nicht gross und wechselt auf verschiedenen Höhen. Die meisten Zellen befinden sich im Pialspross in der Fissura anterior. Fast alle diese Zellen sind uninucleär und dasselbe gilt für die Zellen, die sich im entzündeten Rückenmark selbst befinden. *In diesem sehr frühen Stadium des Prozesses sind also die polynucleären Leukocyten schon fast alle verschwunden;* die meisten findet man noch im lumbo-sakralen Mark. In der Fissura anterior ist Ödem. Stellenweise sieht man in den Häuten ein Blutgefäss mit Aufhäufung von Zellen im VIRCHOW-ROBINSchen Raum.

Das Rückenmark selbst weist Ödem und Hyperämie auf und im Lumbalmark da und dort eine kleine Blutung. Es ist ein

¹ F. HARBITZ u. O. SCHEEL: Path. Anat. Untersuchungen über akute Poliomyelitis u. verwandte Krankheiten. Christiania 1907.

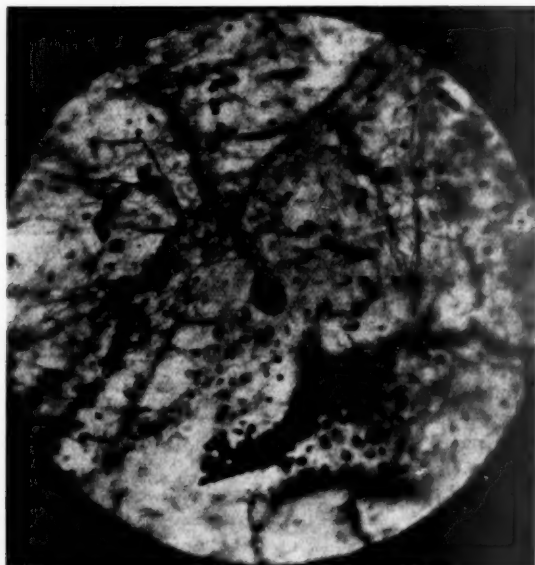


Abb. 2. Markscheideneutartung („ballooning“) im Vorderhorn des Lumbosakralmarks. Färbung nach WEIGERT-PAL.



Abb. 1. Markscheideneutartung der Vorderwurzel im Sakro-lumbalmark. Färbung nach WEIGERT-PAL.

sehr grosser Untergang von Ganglienzellen in den Vorderhörnern; einen Teil findet man wieder in den bekannten kleinen Dreiecken der Neuronophagie (Fig. 3), ein Teil ist bereits ganz nekrotisch geworden, ein anderer Teil weist allerlei Stadia von Nekrose auf. Am besten erhalten sind überall die ventro-medialen Gruppen. Doch findet man auch in den andern Gruppen noch stellenweise intakte Ganglienzellen (Fig. 4 u. 5). Es macht stark den Eindruck, dass Ganglienzellen zu Grunde gehen auch ohne den Prozess der Neuronophagie. Im Lumbalmark ist das linke Vorderhorn am meisten ergriffen, im Cervikalmark das rechte. Im

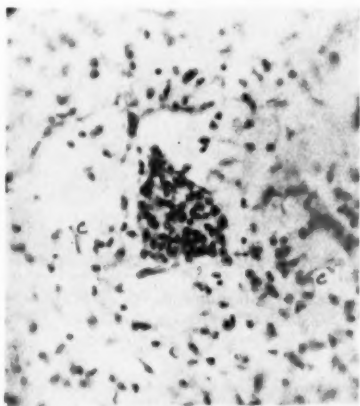


Abb. 3. Dreieck der Neuronophagie oder Restknötchen. Bei c Stäbchenzellen. Färbung nach Nissl.

Lumbosakralmark weisen die Seitenhörner dasselbe Bild auf wie die Vorderhörner. Auch die Hintenhörner nehmen an dem Prozess teil, wenn auch in geringerem Masse. Die CLARKESchen Säulen im Brustmark und die intermedio-lateralen (vegetative Gruppen) sind gleichfalls in den Prozess verwickelt. Ausser diesem Untergang von Ganglienzellen besteht diffuse und fokale Infiltration mit kleinen Zellen, die fast alle einkernig sind. Diese Zellen ähneln grossenteils Lymphocyten, aber es gibt einige darunter, die einen Kern haben weniger reich an Chromatin, und deren Protoplasmasaum etwas breiter ist. Auch in den Pyramiden-Vorderstrang- und Seitenstrangbahnen ist stellenweise etwas diffuses Infiltrat oder ein kleines lokales Infiltrat zu sehen. Vom Rückenmark und in noch viel grösserem Masse vom Gehirn-

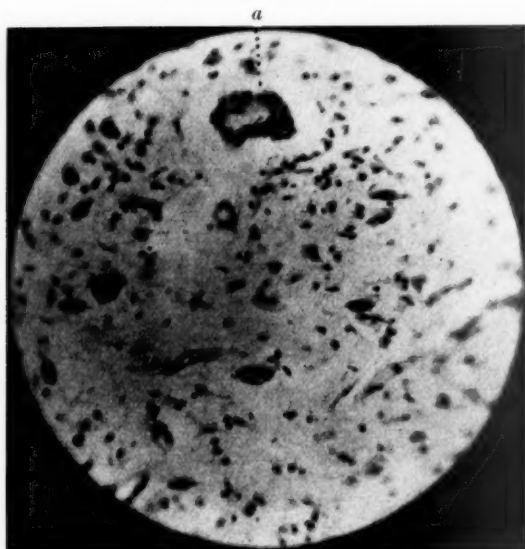


Abb. 4. Bild aus dem Vorderhorn des Cervikalmarks. Untergang von Ganglienzellen. Bei *a* perivaskuläres Infiltrat. Viele Stäbchenzellen. Färbung nach Nissl.

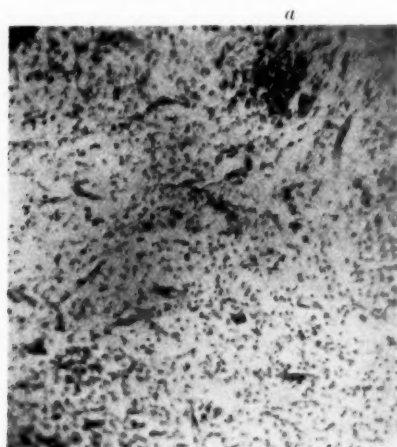


Abb. 5. Partie aus dem linken Vorderhorn des Lumbosakralmarks. Die Ganglienzellen sind fast gänzlich verschwunden. Diffuses Infiltrat und bei *a* lokales Infiltrat. Färbung nach Nissl.

stamm gilt, dass die Bilder fast in jedem Schnitt in Einzelheiten wechseln.

Im ganzen Rückenmark trifft man zahlreiche Blutgefässe mit Zellenkragen an. Dies gilt auch für Blutgefässe von sehr kleinem Kaliber. Diese Zellen sind auch fast alle einkernig. Die Reaktion der Mikroglia äussert sich durch die Bildung von zahlreichen Stabzellen (Rodcells) (Fig. 3) von oft phantastischer Form, wobei sich der Kern an einem der Enden befindet und auch von grossen aufgeblasenen Zellen bisweilen mit mehr als einem Kern oder mit einem pyknotischen Kern.

Körnchenzellen liessen sich nicht auffinden. Kerneinschlüsse in Ganglienzellen wurden weder in den am meisten angegriffenen Teilen des Rückenmarks, noch in den BETZschen Zellen der Gehirnrinde gefunden.

Ganglia intervertebralia: Hiervon gelangten vier zur Untersuchung. Es bestand ein geringer Grad von Nekrose und Neuronophagie der sympathischen Zellen; stellenweise etwas Proliferation der Kapsel derselben und in Faserbündeln einzelne kleine Lymphocyteninfiltrate.

Medulla oblongata. In Gehirnstam ist die Anzahl polynukleärer Leukocyten auch noch klein, aber es gibt deren dort noch mehr als im Rückenmark. Der Plexus chorioideus des vierten Ventrikels hat ein normales Aussehen. Von den Gehirnnervenkernen bleibt nicht einer ganz verschont vom Entzündungsprozess, wiewohl dies bisweilen der Fall zu sein scheint, so stark wechseln die Bilder von Schnitt zu Schnitt. So schien z. B. der Hypoglossuskern nicht angegriffen, aber in einem einzigen Schnitt seines Areals war doch ein kleines fokales Infiltrat zu finden. Die Kerne weisen diffuses Infiltrat oder Zellaufhäufungen auf und stellenweise ein kleines Blutgefäss mit Zellkragen. Neuronophagie der Ganglienzellen war nicht zu beobachten und im allgemeinen sahen die Ganglienzellen normal aus. Auch die Vaguskerne sind nicht stärker angegriffen als die andern Kerne. Die Substantia reticularis alba ist sehr stark infiltriert, teilweise auch die Grisea. Die Oliven und die Nebenoliven sind fast intakt, aber ganz dorsal war in der linken Olive ein kleines Infiltrat, worin sich auch einige polynukleäre Elemente befanden. In den Nuclei arcuati pyramidum sind einzelne Blutgefässe mit perivaskulären Zellkragen, die fast ganz aus uninukleären Elementen bestehen. Auch in der Raphe ist Infiltrat. An der Basis cerebri sieht man stellenweise einzelne Zellaufhäufungen in der Pia-arachnoidea.

Brücke und Tegmentum. In der Brücke sind da und dort Blutgefässe mit Zellkragen zu sehen. In den Ponskernen finden

sich an einzelnen Stellen kleine Infiltrate und besteht etwas Untergang von Zellen durch Neuronophagie. Dies gilt auch für das Ganglion interpedunculare (Fig. 6).

An der Basis ist die Pia-arachnoidea fast nicht verändert. Im Tegmentum ist auch wieder die Substantia reticularis sehr stark infiltriert. Die Trochleariskerne weisen etwas Infiltrat auf und der Nucleus medialis raphi auf dieser Höhe (Fig. 7). Im

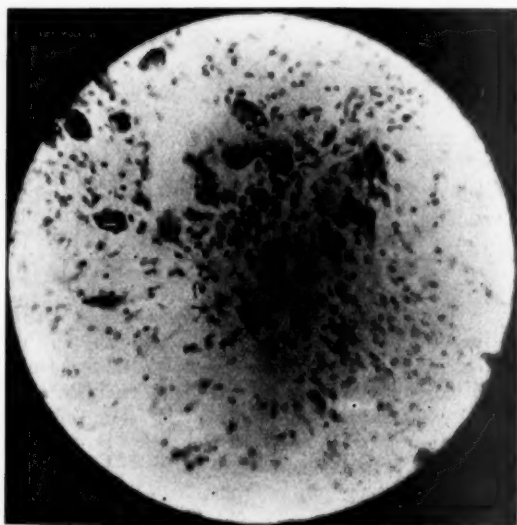


Abb. 6. Infiltrat und Neuronophagie im linken Ganglion interpedunculare. Färbung nach Nissl.

Locus coeruleus ist ein wenig infiltriert. Die Ganglienzellen haben hier normaliter ein eigenartiges Aussehen; sie sind hier wohl als intakt zu betrachten.

Besonders stark ist beiderseits die Substantia nigra angegriffen (Fig. 8); am wenigsten noch der frontale Teil. Ausser Infiltrat ist hier auch Untergang von Ganglienzellen durch Nekrose und Neuronophagie. Auch gibt es perivaskuläre Infiltrate. Die Pedes pedunculi selbst weisen keine Abweichungen auf. Die roten Kerne sind da und dort diffus und lokal infiltriert, aber die Ganglienzellen selbst scheinen nicht angegriffen zu sein. An der Gehirn-

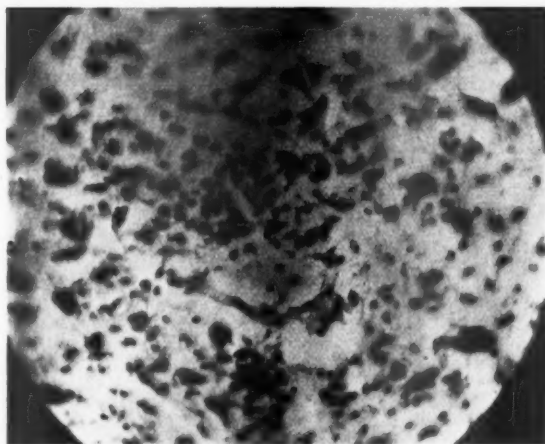


Abb. 7. Infiltrat im medialen Raphekern. Färbung nach Nissl.

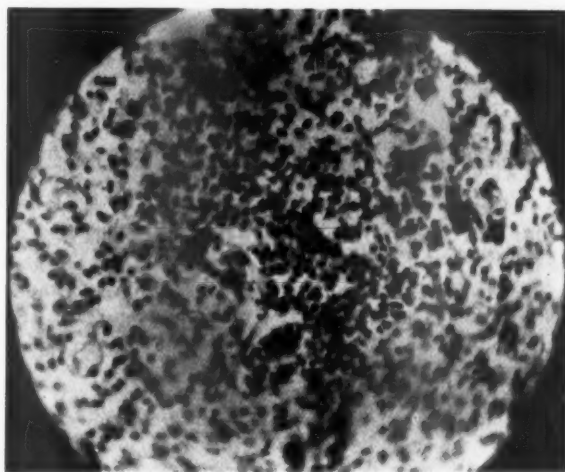


Abb. 8. Starkes Ergriffensein der Substantia nigra. Infiltrat, Neuronophagie und Nekrose von Ganglienzellen. Färbung nach Nissl.

basis sind auf dieser Höhe etwas zu viele einkernige Zellen in der Pia-arachnoidea.

Die Ganglienzellen in den Oculo-motoriuskernen haben ein normales Aussehen, aber es besteht wohl etwas diffuses Infiltrat, sowohl im Areal der lateralen Kerne als des *Perliakerns*.

Betreffs der übrigen untersuchten Teile folgendes: In den Thalami gab es stellenweise kleine lokale Infiltrate und Zellkragen

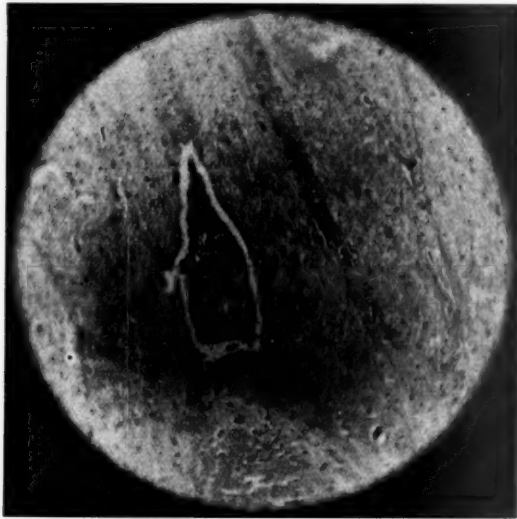


Abb. 9. Gefäßskragen im linken Nucleus caudatus, in nächster Nähe der Capsula interna. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.

um die Gefässe: dasselbe gilt für Globus pallidus, Putamen und Nucleus caudatus beiderseits (Fig. 9). Von einem Untergang von Ganglienzellen war hier nichts zu bemerken.

Die Regio tubero-infundibularis und die Gegend der Corpora mamillaria sind nicht so stark angegriffen als die Substantia nigra. In den untersuchten Teilen von temporalen und occipitalen Lappen wurden keine Abweichungen gefunden. Dasselbe gilt von dem Lobus frontalis, aber hier wurden lokal zu viel Zellen in der Pia-arachnoidea gefunden (Fig. 10); von diesen waren einzelne polynukleäre Leukocyten, aber die Mehrzahl sah aus wie Lymphocyten, manchmal mit ziemlich breitem Protoplas-

masaum, einzelne auch sahen Endothelien ähnlich. In den Gyri centrales anteriores wurden keine Abweichungen gefunden, namentlich die grossen Zellen von BETZ sahen normal aus.

Das *Cerebellum* weist vor allem in dem an die *Medulla oblongata* grenzenden Teil diffus und fokal Infiltrat und Gefässkragen auf.

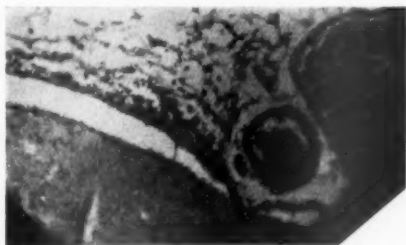


Abb. 10. Stellenweise Anhäufung von Zellen in der Meninx des Frontalhirns. Überfüllte Gefässe in der Pia-arachnoidea. Färbung mit Hämotoxylin-Eosin.

Die Diagnose muss auf HEINE-MEDINSche Krankheit gestellt werden. Die Untersuchung hat also ergeben eine diffuse Myelo-Encephalitis mit besonderer Bevorzugung der Ganglienzellen der Vorderhörner, der Substantia reticularis von der Pyramidenkreuzung ab bis zum Mittelhirn und der Substantia nigra. Neben der grauen Substanz ist auch die weisse Substanz angegriffen, neben motorischen Ganglienzellen leiden auch sensible und vegetative. Die Tatsache, dass im Gehirnstamm mehr polynukleäre Elemente gefunden wurden als im Rückenmark, spricht für die Richtigkeit der Auffassung, dass der Prozess vom Rückenmark aus in frontaler Richtung fortschreitet.

Bei der experimentellen Affenpoliomyelitis, wobei das Virus intracerebral eingeführt wird, erkrankt zuerst das Lumbalmark. Bei diesen Affen sieht man in der Regel klinisch kein einziges cerebrales Symptom, obschon seit der ersten erfolgreichen Implantation des Virus durch LANDSTEINER und POPPER (1909) Tausende von Affen längs intracerebralem Weg infiziert worden sind. In diesem Zusammenhang ist sehr wichtig eine

Beobachtung von BRODIE¹, der bei einem von seinen Versuchsaffen klinisch eine halbseitige Paralyse feststellen konnte. Die akute Meningoencephalitis, die hier gefunden wurde, erwies sich als entstanden im Anschluss an den Prozess in Rückenmark, wie sich ergab aus dem späteren Auftreten der klinischen cerebralen Erscheinungen und dem Vorherrschen polynukleärer Leukocyten in den Gehirnläsionen.

Die histologische Untersuchung berechtigt, wie gesagt, die Diagnose auf HEINE-MEDINSche Krankheit zu stellen. Bei einzelnen der gefundenen Abweichungen könnte man sich noch fragen, ob es keine Keimzentren sind, keine Reste der fötalen Entwicklung. Dies gilt z. B. vom Infiltrat im Kleinhirn in Fig. 11. Auch wissen wir, dass wenigstens bei zu früh geborenen Kindern perivaskuläre Zellanhäufungen vorkommen können, die Entzündungskragen gleichen und dass auch die Gehirnhäute in fötalem Zustand ein anderes Bild ergeben als später, dass die Meninx ein ziemlich dickes mesodermales Gebilde ist und dass kein Spalt besteht zwischen Pia und Arachnoidea. Das in Rede stehende Kind war jedoch à terme geboren und beim Gehirn ausgetragener sah ich nie die Gefässkragen und den soeben genannten Aspekt der Meninx. Ebenso wenig sah ich selbst Keimzentren im Kleinhirn bei ausgetragenen Kindern. SCHWARZ, GOOLKER und GLOBUS², welche die Di-encephalitis dehydrans von GOLDZIEHER ansehen als eine unrichtige Interpretation fötaler Reste, fanden die Reste namentlich in der Regio hypothalamica und in den subependymalen paraventrikulären Zonen.

Ferner will ich noch einmal darauf hinweisen, dass bei einer so grossen Ausdehnung des Prozesses durch den ganzen Gehirnstamm wie im vorliegenden Fall, die histologischen Bilder von Schnitt zu Schnitt wechseln, wie GUIZZETTI³ darge-

¹ MAURICE BRODIE: Am. Journal of Dis. of Ch. July 1934. Vol. 48. No. 1.

² H. SCHWARZ, P. GOOLKER, JOSEPH H. GLOBUS: The normal histology of infants' brains. Am. J. D. of Ch. April 1932.

³ H. H. GUIZZETTI: Betrachtungen zur Poliomyelitis des Hirnstammes. D. Z. f. Nervenheilkunde. Bnd. 131. Heft 1/2 1933.

legt hat und dessen Ansicht ich mich durchaus anschliesse. So kann z. B. ein Gehirnnervenkern in einem Schnitt stark angegriffen sein und in einem andern Schnitt normal aussehen. Da ich allein die Medulla oblongata an Serienschnitten untersucht habe und von den übrigen ausgeschnittenen Stückchen jedesmal nur eine Anzahl Präparate, so sind meine Befunde als Minimumbefunde zu betrachten.

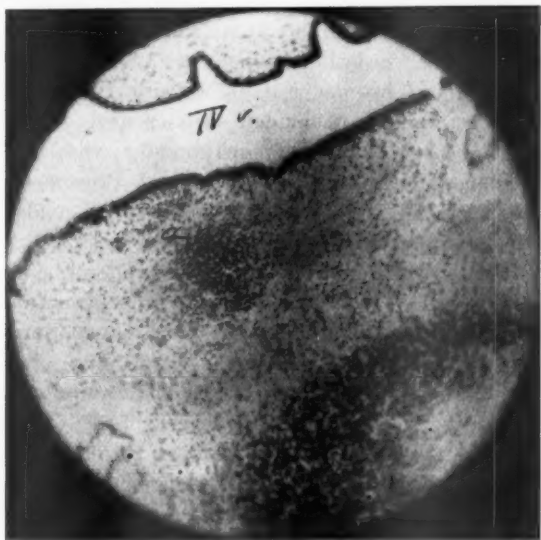


Abb. 11. Bei *a* Infiltrat in der mittleren Partie des Cerebellum.
Färbung nach Nissl.

Die Lokalisation und die Ausbreitung des Prozesses im hier beschriebenen Fall stimmt durchaus überein mit dem, was WICKMAN¹ und HARBITZ und SCHEEL und gelehrt haben. WICKMAN hat als erster auf das starke Ergriffensein der Substantia reticularis hingewiesen. HARBITZ und SCHEEL (l. c.) betonen nachdrücklich, dass viele Fälle der sogenannten Paralyse von LANDRY meist nichts anders sind als die *gewöhnliche*

¹ I. WICKMAN: D. Zeitschrift f. Nervenbk. Bnd. 38. 1910.

Ausbreitung ausserhalb des Rückenmarks, dass es eine Polioencephalitis inferior et superior acuta gibt. Die Fälle, die klinisch als bulbäre Paralysen imponieren, sind dann diejenigen, wo die Ganglienzellen der Gehirnnervenkerne stark angegriffen sind.

Es ist sehr interessant, in der Literatur¹ die Auffassung zu verfolgen, welche die verschiedenen Untersucher sich anlässlich ihrer histologischen Befunde gebildet haben. CHARCOT und seine Mitarbeiter meinten, dass der Prozess bei den Ganglienzellen der Vorderhörner beginne. HARBITZ und SCHEEL sind der Meinung, dass der Entzündungsprozess von der Oberfläche der Pia die Gefässscheiden entlang nach innen dringe, denn es soll eine völlige Übereinstimmung zwischen der Gefässausbreitung und der Lokalisation des Prozesses im Nervensystem bestehen. Die Ganglienzellen würden also sekundär durch den interstitiellen Entzündungsprozess in ihrer Nähe (Anämie-Ödem) ergriffen werden. Doch wollen sie ein direktes Ergriffenwerden der Ganglienzellen nicht ganz ausschliessen. Jedoch, was auf Seite 113 des Buches von SCHEEL und HARBITZ steht — und die Autoren führen dies selbst an — spricht nicht für ihre Auffassung der Pathogenese, als sollte das Nervensystem über die Meningen ergriffen werden. Denn sie fanden in ihren zahlreichen Untersuchungen keine Entzündungserscheinungen in der Dura und dem epiduralen Fett, während die Nervenwurzeln und Stämme nur wenige kleine Infiltrate aufwiesen, die augenscheinlich sekundär an der Entzündung der Pia waren. Überdies fanden sie fast immer die Ganguia intervertebralia intakt.

Vor einigen Jahren veröffentlichte SPIELMEYER² eine sehr

¹ *Poliomyelitis*. A Survey made possible by a Grant from the international Committee for the Study of infantile Paralysis organized by JEREMIAH MILBANK. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore 1932. Hierin: Pathology by HELEN HARRINGTON. Page 245—304.

² W. SPIELMEYER: Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1932. Bnd. 142. Heft 2/3. Ich führe hier nur einzelne Untersucher an; es liegt naturgemäss nicht in der Absicht, in diesem klinischen Beitrag die unübersehbare Literatur über die Histopatologie der spontanen und experimentellen Poliomyelitis anzuführen.

interessante Untersuchung über die Histopathologie und die Pathogenese der Poliomyelitis. Diese Untersuchung gründet sich grossenteils auf die experimentelle Affenpoliomyelitis, doch auch Befunde bei Menschen werden darin verarbeitet. SPIELMEYER glaubt bei Poliomyelitis sowohl den vasalen als den Systemfaktor ausschliessen zu müssen. Im Vorhandensein von Leuko- bzw. Lymphocyten will er nicht *allein* das Zeit- oder Phasenmoment sehen. Das Entstehen von Gefässinfiltraten in der Umgebung eines Herdes, also ausserhalb des unmittelbaren Wirkungsfeldes des Virus, betrachtet er als eine Wirkung des Virus auf Entfernung, wodurch das Lymphsystem der Gefässe und ev. der Pia aktiviert wird. Diese lymphocytäre, also einkernige Gefässreaktion kann man nicht allein antreffen in der Nähe von Herden, die selber Lymphocyten enthalten, sondern auch von Foci, die rein leukocytär sind, oder bei welchen Gliazellen vorherrschen oder wo beide Zellarten zu finden sind.

Was den Systemfaktor angeht, so weist GUIZETTI darauf hin, dass im Schema von EDINGER, das die Homologie wiedergibt zwischen Rückenmark und Medulla oblongata, die Substantia reticularis der letzteren kein Homologon im Rückenmark hat und gerade die Substantia reticularis ist meist stark ergriffen.

Gegenwärtig nimmt ein Teil der Untersucher an, vor allem auf Grund dessen, was die experimentelle Affenpoliomyelitis gelehrt hat, dass das Virus von der Eintrittsstelle die Lymphescheiden der Nerven oder die die Blutgefässe umgebenden Lymphräume entlang nach den Vorderhörnern des Rückenmarks sich begibt, welche letztere für das Virus besonders empfänglich sein sollen. Weiter soll es dann direkt vermittelst der Achsenzylinder disseminiert werden. Es gibt mehr Beispiele einer Prädilektion eines Virus für besondere Zellen im Nervensystem oder besondere Empfänglichkeit dieser Zellen für das Virus. So fand GLOBUS bei Diphtherie, dass die kleinen Ganglienzellen des Striatum insbesondere ergriffen waren und dasselbe gilt nach HURST¹ für die PURKINJESCHEN Zellen

¹ Milbank Survey.

bei louping-ill (eine Schafkrankheit). Auch bei Typhus besteht eine Prädilektion für letztere Zellen.

Die Pia wird stellenweise ergriffen, »patchy«, das sah ich auch in meinen Präparaten. Auch wieder auf Grund dessen, was die experimentelle Poliomyelitis gelehrt hat, meinen einige Untersucher, dass die perivaskulären Räume ihre Zellen in die Pia ergiessen. Dann erhebt sich aber die Frage, ob man dies »Meningitis« nennen soll. Dass im frühen Stadium der HEINE-MEDINSchen Krankheit sowohl beim Menschen als bei den experimentellen Formen eine sehr starke Pleocytose vorkommen kann, ist allgemein bekannt, aber PETTE, DEMME und ST. KÖRNYEY¹ betonen sehr nachdrücklich, dass hierbei nur ein geringer Eiweissgehalt des Liquor gefunden werde und dass zwischen den vielen Zellen im Liquor und der histologisch nachweisbaren Meningitis kein Parallelismus bestehe. Auch SPIELMEYER² sagt, dass in den frühen Stadien die Encephalomeningitis (dieses Wort hier gebraucht im Gegensatz zur Meningo-Encephalitis) gering sei und über ganze Gebiete hin fehlen könne.

Es kostet dem Kliniker einige Mühe, diese Befunde als die Wahrheit anzunehmen.

In der nicht-experimentellen HEINE-MEDINSchen Krankheit gehen ja den Lähmungen fast stets meningeale Reizerscheinungen voran. Man muss dann annehmen, dass der vermehrte Zellengehalt des Liquor dieselben hervorruft? Zweitens denkt man sofort an die sogenannten meningealen Fälle von Poliomyelitis, wie sie WICKMAN beschrieben hat. PETTE, DEMME und KÖRNYEY meinen auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen in Abrede stellen zu dürfen, dass eine rein meningeale Form vorkommen könne und sie meinen, dass ein leichter Schwächezustand bestimmter Muskelgruppen im akuten Stadium und auch später übersehen werde.

Dieselben Autoren meinen ebenfalls verneinen zu können, dass die Zellen in der Meninx aus dem erkrankten Nerven-

¹ D. Zeitschrift f. Nervenheilkunde. Bnd. 128. Heft 3/7. 1933.

² Zeitschrift f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie. Bnd. 142. Heft 2/3. 1932.

webe kämen. Bei einem ihrer Versuchstiere nämlich fanden sie bei einer erheblichen Pleocytose des Liquors nur perivaskuläre Infiltrate in der Vasacorona des Vorderseitenstrangs.

Was den sogenannten vasalen Faktor in der Verbreitung des Prozesses angeht, so sagt GUIZZETTI, dass für das Rückenmark ein Konnex derselben mit der Blutgefässverteilung nötigenfalls noch annehmbar sei, dagegen für das Gehirn bestimmt nicht. Er fand ein völliges Verschontbleiben der Oliven und Nebenoliven, welche Teile doch keine eigene Gefässversorgung haben. Praktisch gesprochen waren auch in meinem Fall Oliven und Nebenoliven intakt.

Dass der Krankheitsprozess sich nicht beschränkt auf die motorischen Zellen des Nervensystems, sondern auch sensible und vegetative Elemente und auch die weisse Substanz ergreift, geht auch aus meinen Präparaten hervor. Das starke Schwitzen, das wiederholt bei Poliomyelitis-Patienten beschrieben wird, wird wohl zusammenhangen mit Abweichungen in der Tubergegend und in den intermedio-lateralen Gruppen im Rückenmark.

Während bei der Entzündung im ersten Stadium die polynukleären Zellen die Mehrheit haben, machen sie schon sehr bald einkernigen Elementen Platz. Bei der Affenpoliomyelitis scheint dies schon nach 48 Stunden der Fall zu sein. Bei meinem Patientchen, das am 5. Krankheitstag starb, war die Anzahl im Rückenmark sehr gering, im Gehirn etwas grösser. Beim Patientchen von MOURIQUAND (siehe weiter unten), das nach einem Krankenbett von einer Woche starb, wurden sowohl im Rückenmark als im Gehirn noch eine grössere Anzahl polynukleäre Leukocyten gefunden.

Die Ganglienzellen werden bald nekrotisch und gehen dann teils durch Neuronophagie, teils ohne diesen Prozess zu Grunde. Also Nekrose geht Phagocytosis voran. Dass die Destruktion der Ganglienzellen stärker ist im Rückenmark als im Gehirn, wird allgemein beschrieben und auch meine Präparate bestätigen dies. In den Kernen der Gehirnnerven sieht man oft diffuses Infiltrat, manchmal auch kleine fokale Infiltrate, auch

Gefäße mit Zellkragen, aber die Ganglienzellen sind meist intakt.

Die moderne histologische Technik hat uns gelehrt, dass die Zellen, die WICKMAN in der Nomenklatur von MAXIMOW Polyblasten genannt hat, Mikrogliazellen sind in einem Übergangsstadium nach Körnchenzellen. Dasselbe gilt für die „elongated glialcells“ von MCINTOSH und TURNBULL. Ich sah in meinen Präparaten zahlreiche eigenartige Formen dieser Zellen (Rodcells).

Die Kerneinschlüsse, die bei der experimentellen Affenpoliomyelitis (vereinzelt auch beim Menschen) in den Vorderhornzellen des Rückenmarks und auch in den BETZschen Zellen in den Zentralwindungen gefunden worden sind, werden als eine Kernreaktion auf das Virus angesehen und können auf eine Stufe mit den Befunden bei Encephalitis herpetica gestellt werden. Obwohl das Stadium der Krankheit, in welchem mein Patientchen erlag, die Möglichkeit bot, sie zu finden, war die Untersuchung negativ. Es sind kugelförmige Einschlüsse, manchmal Granula enthaltend, die sich in Präparaten nach dem GIEMSA'schen Prinzip hellrot färben im Gegensatz zum Nucleolus, der eine tief violette Farbe annimmt. Ich benutzte die Färbung nach DOMENICI, die zu demselben Ergebnis hätte führen müssen, falls die Elemente vorhanden gewesen wären. Wohl sah ich vereinzelt im Nucleolus selbst ein kleines rotes Kügelchen.

Ziemlich allgemein nimmt man an, dass die Ganglia intervertebralia auch am Prozess teilnehmen. HARBITZ und SCHEEL sahen dies jedoch nur ausnahmsweise. Ich habe vier Ganglia intervertebralia untersucht und fand, wie gesagt, leichte Abweichungen. Im epiduralen Fett waren keine Entzündungserscheinungen festzustellen.

Der Plexus des 4. Ventrikels erwies sich als normal; wiederholt wird in der Literatur von Entzündung gesprochen.

In der Monographie von PEABODY, DRAPER und DOCHEZ¹

¹ F. W. PEABODY, G. DRAPER and A. R. DOCHEZ: A clinical Study of acute Poliomyelitis. Monographs of the Rockefeller Inst. Med. Research. No. 4. 1912.

und in andern Abhandlungen aus jener Zeit wird auf Abweichungen in andern Organen als im Nervensystem hingewiesen, insbesondere auf die Tatsache, dass das lymphoide Gewebe stark auf das Virus zu reagieren scheint. Man fand Beweise von Hyperplasie in den PEYERSchen Plaques, den mesenterialen Lymphdrüsen, den Tonsillen, dem Thymus, in der Milz. In letzterer und in der Leber auch Abweichungen, denen bei Typhoid ähnlich. FLEXNER fand dasselbe in der experimentellen Affenpoliomyelitis.

Nachdem das Interesse für diese Befunde etwas abgenommen hatte, hat L. W. SMITH¹ vom *Willard Parker Hospital in New York* seine Untersuchung aus der Epidemie von 1931 mitgeteilt. In 81 letal verlaufenen Fällen fand er einen akuten Entzündungsprozess des reticulo-endothelialen System. Die grössten Abweichungen beobachtete er in den PEYERSchen Plaques, die öfters sehr gross sind und sogar ulcerieren, manchmal waren selbst Nekrosen wie bei Typhus mit dem blossen Auge zu sehen. Bei der Hyperplasie des reticulo-endothelialen Systems beobachtete er grosse atypische Zellen, die den Zellen bei der HODKINSchen Krankheit gleichen. Auch wurden dermassen oft Blutungen in der Submucosa des Magens gefunden, dass dies mehr als eine zufällige Beobachtung sein muss.

In meinem Falle wurde, wie erwähnt, makroskopisch keine Hyperplasie des lymphoiden Gewebes beobachtet. Man muss mit der Einschätzung der lymphoiden Hyperplasie vorsichtig sein. Bei Obduktionen von jungen Kindern sieht man oft grosse Milzfollikel, geschwollene und vergrösserte PEYERSche Plaques, geschwollene und vergrösserte Mesenterialdrüsen. In casu, bei diesem sehr jungen Kinde, hätte der Befund von Bedeutung sein können.

Obenstehendes ist jedoch interessant, auch im Zusammenhange mit der *lymphocytären* Gefässerreaktion im Zentralnervensystem.

Sehr wichtig sind ferner die Untersuchungen von MARI-

¹ Milbank Survey. S. 294.

nesco¹, MOURIQUAND, DECHAUME und SÉDALLIAN.² Letztere haben den Dünndarm zweier Kinder untersucht, welche an der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit starben. In diesen Fällen begann sie mit Erscheinungen seitens des Magens und Darmkanals. Die Autoren fanden nicht nur Schleimhautläsionen der Darmmucosa, sondern auch des AUERBACHSchen und MEISSNERSchen Plexus mit denselben Merkmalen von Neuronophagie und Nekrose der Nervenzellen wie im Rückenmark. Desgleichen analoge Erscheinungen an den Ganglia semilunaria oder superrenalia und an den Ganglia intervertebralia. Des weiteren haben sie einen Affen auf intraperitonealem Weg infiziert. Bei diesem Affen war der Dünndarm normal und konnten keine deutlichen Veränderungen am Plexus festgestellt werden. Im Beckenteil des Rektums dagegen wurden namentlich im Plexus myentericus deutliche Abweichungen gefunden (Neuronophagie und Infiltration mit polynukleären Leukocyten). Die Autoren erblicken in ihren Befunden ein Argument für die Bedeutung des Darmkanals als Eintrittspforte für das Virus.

Ich bedaure es, dass in meinem Falle diese Untersuchung unterblieb, wenn auch in casu keine gastro-enterischen Erscheinungen vorangingen. BARRÉ³ hat Gefässabweichungen in den Muskeln bei Poliomyelitis gefunden, Erweiterung und Blutungen besonders bei den Sehneninsertionen. Er hält es für wahrscheinlich, dass diese Läsionen, die sich in einer fragilen Zone befinden, eine Rolle bei der Inertion des Muskeln spielen.

Gewöhnlich findet man in den Fällen von akuter Poliomyelitis angegeben, dass das Rückenmark bereits makroskopisch hyperämisch und ödematös aussehe. Nicht immer ist dies der Fall, wie meine Beobachtung zeigt. Auch in zwei

¹ MARINESCO zitiert nach dem Artikel: Infections à virus neurotrope von BABONNEIX und LÉVY. Tome 5. Traité de Méd. des Enfants de P. NOBÉCOURT et L. BABONNEIX. 1934.

² G. MOURIQUAND, J. DECHAUME, P. SÉDALLIAN: Lyon médical. No 21. 1930. Dieselben: Le Journal de Médecine de Lyon. 20 Février 1934.

³ BARRÉ zitiert nach Tome 5: Traité de Méd. des Enf. 1. e.

der Fälle von VAN LEEUWEN¹ wird gesagt, dass das Rückenmark normal aussehe, während mikroskopisch schwere Veränderungen gefunden werden.

Wenden wir uns erst noch einmal an die Klinik der Poliomyelitis im allgemeinen, um sodann die bei sehr jungen Kindern beobachteten Krankheitsfälle zu besprechen, so fällt auf, dass *Parkinsonismus* so selten genannt wird in der Symptomatologie der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit. Dennoch wird wiederholt in Obduktionsfällen erwähnt, wie schwer die Substantia nigra angegriffen war. Meine eigene Beobachtung ist ein Beispiel dafür; im Buch von HARBITZ und SCHEEL werden verschiedene angeführt. GUIZZETTI erwähnt es von seinen Fällen. Im neuen Handbuch der Kinderkrankheiten von BABONNEIX und NOBÉCOURT (Tome 5) werden die Untersuchungen von ANDRÉ THOMAS und L'HERMITTE genannt und Abbildungen aus ihrer Arbeit gegeben, die zeigen, wie stark der Locus niger angegriffen war, aber man findet kein einziges Wort über *Parkinsonismus* als Nacherscheinung der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit. Wenn man bedenkt, dass in ernsten Fällen fast der ganze Gehirnstamm angegriffen wird und ein Teil jener Fälle mit Lähmungen heilt, so muss doch mehr *Parkinsonismus* vorgekommen sein als bekannt ist. Es scheint mir keineswegs unmöglich, dass in solchen Fällen mit Unrecht die vorangehende Krankheit als Encephalitis epidemica angesehen wird. Jedoch ist die Literaturumschau nach dieser Erscheinung nicht ganz fruchtlos geblieben. In Mitteilungen über die Epidemie, die im Jahre 1927 in Rumänien geherrscht hat, haben MARINESCO, MANICATIDE und DRACONESCO² einen Fall erwähnt mit vorübergehenden Erscheinungen von *Parkinsonismus*. Sie wollen daraus einen neuen, besondern Typus der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit machen, nämlich den

¹ TH. M. VAN LEEUWEN: Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde DL 55. S. 1160. 1911.

² G. MARINESCO, M. MANICATIDE, ST. DRACONESCO: Bulletin de l'Académie de Médecine 98. No 39. S. 478/493.

Dieselben: Bulletin de la Sect. scient. de l'Académie roumaine XI. No 2/3. 1929. Ref. Zentralblatt f. Kinderhk. Bnd. 22. 1929. S. 383.

mesocephalen. Auf Grund obiger Ausführungen halte ich das für unrichtig. Da die Erscheinungen im erwähnten Fall vorübergehender Art waren, so ist wahrscheinlich ein Teil der Zellabweichungen reversibel gewesen oder man muss annehmen, dass die Anlage reich genug war, um die andern Zellen die ganze Funktion übernehmen zu lassen.

Erwähnenswert ist, dass PETTE, DEMME und KÖRNYEY in ihrer Abhandlung über experimentelle Poliomyelitis sagen, dass das Tierexperiment keine Unterlage biete für die Auffassung, dass die HEINE-MEDINSche Krankheit imstande sei, das Bild des *Parkinsonismus* hervorzurufen. Bei keinem von ihren Versuchstieren war die Substantia nigra stärker angegriffen als die Umgebung. Bei der grössten Anerkennung von allem, was auf experimentellem Gebiet geleistet worden ist, muss man doch sehr vorsichtig sein mit der Übertragung von Befunden auf die menschliche Pathologie. So war bei ihren Versuchen auch der Nucleus caudatus stets frei, der in meinem Fall sich als angegriffen erwies und fanden sie keine Abweichungen in den sympathischen intermediolateralen Gruppen im Rückenmark, die GUIZZETTI in seinen Fällen angegriffen fand und auf welche Tatsache er das starke Schwitzen des Patienten zurückführen will. Auch in meinem hier besprochenen Fall waren diese Zellgruppen nicht überall intakt.

CORDIER¹, der als erster die bulbäre Form der Krankheit beschrieb, an der er vier Kinder sterben sah, hat erklärt, dass die Meinung, als sollte Poliomyelitis das Leben selten bedrohen, falsch sei und dass viele Kinder daran stürben, ohne dass die Eltern oder die Ärzte die Art der Krankheit auch nur vermuteten. Diese Meinung wurde bestätigt, als CAVERLY¹ zuerst die abortiven und nicht paralytischen Formen beschrieb, welche Formen darauf vor allem WICKMAN² studiert hat. Eigenartig ist das Vorkommnis, dass auch bei sehr ausgedehnten Entzündungen im Rückenmark und bei einer Krankheitsdauer von mehreren Tagen Lähmungen nicht beobachtet wurden und erst die Obduktion die Art der Krankheit ans Licht brachte,

¹ Milbank Survey on Poliomyelitis.

² IVAR WICKMAN: D. Z. f. Nervenheilkunde. Bnd. 38. 1910.

wie in den drei von VAN LEEUWEN¹ mitgeteilten Fällen von Kindern im Alter von 4 1/2 Jahren und 13 bzw. 11 Monaten.

Was die Poliomyelitis im ersten Lebensjahr angeht, so steht wohl fest, dass diese eine hohe Mortalität hat. In der *Survey* ist untenstehende Tabelle betreffs Fälle in *Newyork City* zu finden, beobachtet vom 1. Juni—1. November 1916.

Alter nach Monaten.

	unter 1 Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Fälle . .	7	19	27	52	70	64	98	118	104	153	149	121
Sterbefälle	3	13	10	17	24	34	45	45	44	52	73	63

Bei Brusternährung scheint die Prognose etwas besser zu sein als bei künstlicher Ernährung. Ferner wird noch erwähnt, dass bei der Epidemie von 1910 (*Washington State*) 331 Fälle beobachtet wurden, worunter 18 bei Kindern unter 1 Jahr (1. Monat 1; 2. M. 1; 6. M. 1; 7. M. 1; 8. M. 2; 9. M. 5; 10. M. 2; 11. M. 5). Insgesamt kamen unter 2 Jahren 61 Fälle vor.

In der mir zugänglichen Literatur konnte ich weiter noch folgende Fälle aus den ersten Lebensmonaten finden.

Aus der zweiten grossen Epidemie in Schweden (1911—1913) erwähnt WERNSTEDT² die folgende wichtige Beobachtung. Eine 26jährige Frau gebar am 22. September ein Mädchen, am 27. September bekam sie und das Kind gleichzeitig Poliomyelitis. Die Mutter hatte Paralyse beider Beine, über die Erscheinungen beim Kind wird nichts gesagt, ausser dass es 12 Tage später starb. Ein anderes Kind bekam die HEINE-MEDINSKE Krankheit, als es 14 Tage alt war. Besonderheiten werden auch hier nicht mitgeteilt.

Das Kind, das CISLAGHI³ sah, war 15 Tage alt, die Patientchen von FABRITIUS⁴ 20 und 28 Tage. Letzterer erwähnt

¹ l. c.

² W. WERNSTEDT: *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhk.* Bnd. 25, 1924.

³ F. CISLAGHI: *La Pediatria.* Anno 42. 1934. 1457.

⁴ G. DE FABRITIUS: *La Pediatria.* Anno 38. 1930. 515.

noch zwei Fälle von DUCHENNE fils (20 und 28 Tage alt) und einen von PUSCHNIG (2 Wochen alt), die mir nicht im Original vorlagen. DIXON¹ teilt mit, dass er während einer Epidemie in *Pennsylvania* 1076 Fälle sammeln konnte, zwei hiervon betrafen Kinder, die 1 Monat alt waren. Aus dem 2. Lebensmonat nennt CISLAGHI die Fälle von GENTILI, CERZA (48 Tage), GIUFRE, MAGLIANO (56 Tage) und SORRENTINO. Ausser im Falle von CERZA (erwähnt in einer Monographie dieses Autors über die HEINE-MEDINSche Krankheit) wird keine Fundstelle in der Literatur angegeben, ebenso wenig werden nähere Daten betreffs dieser Kinder mitgeteilt.

CISLAGHI teilt über sein Patientchen mit, dass am 15. Lebenstag Hyperästhesie als präparalytische Erscheinung festgestellt wurde; am 20. Lebenstag wurde das Kind mit schlaffen Lähmungen der Arme und Beine und Verlust der Patellarreflexe in die NASSOSche Klinik in Mailand aufgenommen.

In Armen und Beinen bestand partielle und in einigen Muskeln komplette Entartungsreaktion. Man ersieht hieraus, wie schnell die Entartung zustande kommt; übrigens beweisen das auch meine Präparate. Augenscheinlich ist dieses Kind am Leben geblieben und dasselbe scheint der Fall zu sein mit dem Patientchen von FABRITIIS. Bei dem von ihm erwähnten Kind von 20 Tagen waren die Beine, der linke Arm und der Obliquus abdominis gelähmt, bei dem andern Patientchen nur die Beine. KRAMÁR und LISZKA² stellten während einer Epidemie, die in 1932 in *Szeged* herrschte, eine grosse Morbidität unter den Säuglingen fest. Von den 99 in die Universitätsklinik aufgenommenen Kindern waren ungefähr 20 % Säuglinge. Laut ihrer Angabe auf Seite 136 waren darunter 2 Säuglingen im Alter von 1 Monat und drei von 2 Monaten. Auf Seite 145 wird jedoch von 1 Säugling von 1 Monat und drei von 2 Monaten gesprochen. Jedenfalls erhielten sich diese vier Säuglinge wieder. Interessant ist folgendes: von den 9 Säuglingen von 1—7 Monaten hatten 8 die aparalytische Form (aparalytische-meningeale oder aparalytische-abortive Form);

¹ S. G. DIXON: Am. J. of Dis. of Ch. 1911. Vol. 41. 221.

² Monatsschrift f. Kinderheilkunde 60. Bnd. 2/3 Heft. 1934.

alle genasen. Von den 10 Säuglingen von 8—10 Monaten waren 9 gelähmt und starben 3. Nach ihrer Ansicht spielt hier die maternale Immunität eine gewisse Rolle. Wenn Tierexperimente fehlen, ist selbst bei positiven Liquorbefunden die Diagnose in solchen Fällen eigentlich nur während einer Epidemie zu stellen.

Im übrigen konnte ich hinsichtlich oben in der Literatur genannter junger Kinder keine weiteren klinischen Besonderheiten finden und nirgendwo die Ergebnisse einer pathologisch-anatomischen Untersuchung. Selber beobachtete ich noch eine Poliomyelitis bei einem Kind von 9 Monaten, das sich vorübergehend in Lebensgefahr befand mit Atmungsstörung, jedoch sich erholte mit Paresen und starb im Alter von 3 Jahren und 2 Monaten. Bei diesem Kinde habe ich die histologische Untersuchung des Rückenmarks vorgenommen. Es fanden sich über die ganze Länge des Rückenmarks alte Veränderungen.¹ Dass dieses junge Kind, bei dem also auch das Cervikalmark angegriffen war, am Leben geblieben ist, mag wohl zu den grossen Ausnahmen gerechnet werden.

Zusammenfassung.

Mitgeteilt werden zwei Fälle von Lähmungen bei jungen Säuglingen. Im ersten Fall handelte es sich um ein Kind von 5 Wochen, wo die Arme ganz schlaff waren, die Beine etwas weniger. Es gelang nicht, die Ätiologie festzustellen, wenn auch anfänglich Diphtherie einigermassen wahrscheinlich schien. Die pathologisch-anatomische Untersuchung war ganz negativ.

Im zweiten Fall wurde das Kind am 15. Lebenstag krank mit leichten Zuckungen, darauf folgte eine vollständige Lähmung von Armen, Beinen, Atmungsmuskeln, Halsmuskeln. Tod am 20. Lebenstag durch Atmungsinsuffizienz infolge Entzündung des Cervikal- und Thorakalmarks. Die Ganglienzellen im Vagusgebiet waren ziemlich intakt, wenn es auch stellenweise etwas Infiltrat in den Kernen gab.

¹ C. DE LANGE: Acta Paediatrica. Vol. 22. Fasc. 2/3. 1932.

Gemäss dem, was die schwedischen Untersucher bereits vor Jahren gesagt haben, nämlich dass in jedem ernstesten Fall von Poliomyelitis eine diffuse Ausbreitung des Prozesses über den Gehirnstamm die *gewöhnliche* Ausbreitung sei, wurde eine Myelo-Encephalitis disseminata gefunden, die besonders stark war im Lumbal- und im Cervikalmark, in der Substantia reticularis und in der Substantia nigra. Anlässlich letzterer Tatsache wird hingewiesen auf das (mit einer einzigen Ausnahme) Fehlen von *Parkinsonismus* in der mitgeteilten Symptomatologie der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit und wird die Vermutung ausgesprochen, das bisweilen mit Unrecht die Diagnose Encephalitis epidemica gestellt sein möge in Fällen, die zur HEINE-MEDINSCHEN Krankheit gerechnet werden sollten. Es wird als nicht richtig erachtet, dass die rumänischen Untersucher anlässlich eines Falles von vorübergehendem PARKINSONISMUS bei einem Mädchen mit der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit einen neuen, mesocephalen Typus aufstellen wollen.

Man muss PETTE, DEMME und KÖRNYEY (l. c.) durchaus beistimmen, dass es nötig ist, um, wie überall, auch in der Substantia nigra, zu unterscheiden zwischen mesodermalgliogener Reaktion und dem Ergriffenwerden der Ganglienzellen selbst. In ersterem Fall ist kein *Parkinsonismus* zu erwarten.

Es gelang nicht, in den Ganglienzellen der am stärksten angegriffenen Teile des Rückenmarks Kerneinschlüsse zu finden. Die Aufmerksamkeit wird gelenkt auf die Entartung der intra- und extramedullären Wurzelfasern, welche innerhalb weniger Tage auftrat.

Eine Hyperplasie des lymphoiden Gewebes wurde nicht angetroffen. Veränderungen in Muskeln und peripherischen Nerven konnten nicht festgestellt werden.

Es wird künftighin von Bedeutung sein, bei Obduktionen auch zu achten auf die von MARINESCO, MOURIQUAND, DECHAUME und SÉDALLIAN gefundenen Prozesse im Darmplexus und in den Ganglia semilunaria, also im neuro-vegetativen System.

Die Ansicht SPIELMEYERS, dass der vasale und der Systemfaktor bei der Entstehung der Poliomyelitis keine Rolle spielen, sondern dass das Wesentliche sei die primäre Entzündung der grauen Substanz mit der starken Reaktion des Gefäßbindegewebssystem im Sinn einer resorptiven Entzündung, vermag die histologischen Bilder des vorliegenden Falles am besten zu erklären.

(FROM THE PATHOLOGICAL AND OBSTETRICAL DEPARTMENT OF THE
UNIVERSITY OF NORWAY AND THE STATE VITAMIN INSTITUTE OF
NORWAY).

The Vitamin A and D content of the Liver of Newborn Infants.

By

KIRSTEN UTHEIM TOVERUD and FREDRIK ENDER.

Our biological knowledge tells us that the nutritional need is increased for all foodconstituents in such an excessive growth period as pregnancy is, and that particularly the necessity for certain mineral salts containing Ca, P, Fe and I, as well as for all vitamins is increased.

In previous work (1—8) one of us has studied the mineralmetabolism as far as Ca, P and Fe is concerned. This article will give the result of the study of the vitamin A and D stores of newborn infants. We hoped by such determinations to be able to judge whether or not the diet of the mother during pregnancy had any influence on the amount of vitamins present in the newborn infants. The results of the vitamin C determinations are published elsewhere (9). Here will only be given the results of the vitamin A and D determinations.

As far as vitamin A is concerned we are fortunate in having a chemical method, the antimony trichloride test, at first employed by CARR and PRICE (10) and later modified according to the method drawn up by the British Pharmacopoeia Commission (11). We are well aware of the fact that this method has been criticized as not to give a true expression of the vitamin A present in the material examined. Concerning this test it has to be noted, that within certain limits and under definit conditions regarding the solutions employed

the depth of the blue colour reactions runs parallel with the biological activity of the substance being tested. This method is the only chemical one in use and offer so much advantage for the biological test, that we have preferred to use it in this study. In a recent discussion on chemical tests for vitamins L. HARRIS (12) is still advocating this method. He recommends saponification of the fat.

We know from animal experiments that except for small amounts distributed fairly evenly throughout the body the main reserve of vitamin A is represented in the liver. It is generally assumed that the same is the case in human beings. We thus may get a good information regarding the vitamin A content of an organism by examining the liver. WILSON (13) examined as early as 1927 the vitamin A content of 22 human livers. Then WOLFF (14) and later MOORE (15) made similar investigations on a much larger material, and have expressed the results as blue units per gram fresh liver substance. They are both discussing what figures ought to be considered as representing normal values. The 78 accident cases examined by WOLFF with an average result of 245 blue units per gram fresh liver is by him considered as normal values. Many of the groups examined by him are below this value. His group of pregnant women for instance are decidedly below normal. He has also studied a group of 42 newborn infants, 18 of which were premature. The average figure for the whole group was 70 blue units with hardly any difference between premature infants, who showed 68 units and full term infants showing 73 units. 55 blue units are considered by him to be the limit of subnormal values. His group of newborn infants are thus rather near to this subnormal value. He adds following remarks to this group: »It may be assumed that among the class of people whose children are born in hospitals most of the offspring come into the world deficient of vitamin A. We should certainly bear this in mind both when regulating the expectant mother's diet and the newborn infants'. We have reason to believe that the expectant mother in Holland has but a small stock of vita-

min A, a not considerable portion of this she has to give up to her child.² It has to be noticed that this is expressed as a result of examinations in a country as Holland where plenty of vegetables are available throughout the whole year.

In the same year, 1932, MOORE from England published the result of liveranalyses from 300 autopsies. The average value for his accident group is 235 blue units per gram fresh liver. As we see this value is very close to that found by WOLFF in Holland. He found that specially the liver from diabetic patients was very potent in vitamin A. The very high potency of 1160 blue units per gram fresh liver substance was found in diabetic patients. MOORE considers this a proof of the ability of the human body to transform carotene in vitamin A. This high value is namely the result of the diabetic diet containing plenty of vegetables with high carotene content.¹

One question of great practical importance is to know whether or not the carotene or vitamin A content of the mother's diet has any significance for the store of vitamin A in the fetus. Animal experiments on this point have not been conclusive.

Own Investigations.

The present investigations consisted in an analysis of the liver of 97 newborn infants dead at the Obstetrical Department and sectioned at the Pathological Department of the University of Norway. The chemical analyses and the animal experiments have mostly been performed at the State Vitamin Institute of Norway.

The following procedure was used: The liver, about 50 grams was minced in a mortar together with waterfree sodiumsulfate. The mixture was extracted with ether in a Soxhlet apparatus, the ether being evaporated, the resulting residue was dissolved in chloroform to make a solution, the concentration of which being so chosen that 0,2 cc. of it when mixed with 2 cc. of the antimony trichloride reagent

¹ The ability to store the vitamins depends very much on the age and sex of the individual. See Ender: *Zeitschr. f. Vitaminforschung* p. 247, 1934.

(a saturated solution of SbCl_3 in pure alcoholfree chloroform) gives a blue colour corresponding to about 6 blue units when measured in a depth of 10 mm. against Lovibonds tintometric glasses. The maximum of colour intensity, which appears about 20 seconds after the solutions being mixed is read in the tintometer. The average value of 5 readings was taken as the end result and expressed as blue units per gram fresh liver substance.

As well known the blue colour of the liver fat with SbCl_3 is derived not only from the vitamin A present but from the carotene present as well. A correction for the carotene present ought therefore be done. When it has not been done, the reason is that a determination of the carotene forms just a few percentage of the total blue colour.

The carotene content of the liver fat was measured against yellow coloured glasses in the Lovibond tintometer. In order to convert the figures thus found in carotene content, a comparison was made with pure carotene delivered from »British Drug Houses». The carotene used by our investigations, contains according to this firm about 15 % α and 85 % β carotene. The amount of carotene in the livers examined was found very small — varying from 1 to 7 γ in the different specimens.

Table 1.

Aut. no.	Age in fet. weeks	Vitamin A Blue units per gm. liver	Carotene in γ per gm. liver	Vitamin D	
				Daily dose of liverfat, in mgm.	Grade of healing
54	34	17,2			
55	40	15,4			
57	34	16,0			
58	34	14,4			
59	34	16,0			
60	40	15,4			
61	30	43,5			

(Continued)

Aut. no.	Age in fet. weeks	Vitamin A Blue units per gm. liver	Carotene in γ per gm. liver	Vitamin D	
				Daily dose of liverfat, in mgm.	Grade of healing
62	36	6,9			
63	40	56,0			
64	40	80,0			
65	36	14,6			
66	34	2,3			
67	34	10,7			
68	34	76,0			
69	40	147,0			
70	40	4,2			
71	36	8,5			
72	32	76,1			
73	32	18,4		20	1,25
74	40	2,1			
75	36	1,1		20	0
76	40	10,0		20	0
77	38	15,1		12	1,8
78	40	5,7		20	0
84	34	517,0		20	0
85	36	18,3		20	0,25
86	40	55,0		20	0
87	38	19,8		20	0
88	34	18,3			
89	40	56,1		12	0,7
90	40	16,0			
91	40	15,0			
92	40	49,6			
93	32	143,0		20	0
97				20	0
98				20	0,5
99	40	70,0		20	3,0
100	34	84,5		20	1,0

THE VITAMIN A AND D CONTENT OF THE LIVER OF NEWB. INFANTS 179

(Continued)

Aut. no.	Age in fet. weeks	Vitamin A Blue units per gm. liver	Carotene in γ per gm. liver	Vitamin D	
				Daily dose of liverfat, in mgm.	Grade of healing
101	40	11,5		20	0,2
102	40	20,2		20	2,6
103	34	47,0			
104	36	117,5			
105	40	1,0			
106	34	27,2		20	0,2
108	40	17,9		18	0
109	40			20	0,4
110	40			40	0
111	40	0,2		12	0
112	40	19,3		56	0,16
113	40	4,2		40	0,25
114	30	47,5			
115	40	28,0		56	0
116	30	54,5			
117	30	42,5	0,86		
118	40	31,0	2,80	18	0,1
119	32	29,0	2,50		
120	30	4,7	1,30		
121	40	27,0	2,40		
122	30	30,5	2,80	36	0
123	40	8,5	1,50	36	0,5
124	30	7,0	1,60		
125	34	24,3			
126	36	52,5	1,60		
127	40	15,0	1,40	36	0,5
128	36	19,0	3,50		
129	40	61,5	1,20		
130	38	73,5	3,80	36	0
131	40	60,5	2,90	18	0
132	36	6,5	0,00	36	0

(Continued)

Aut. no.	Age in fet. weeks	Vitamin A Blue units per gm. liver	Carotene in γ per gm. liver	Vitamin D	
				Daily dose of liverfat, in mgm.	Grade of healing
134	36	12,3			
135	30	162,5			
136	32	7,2		36	2,5
137	40	15,0		36	1,0
138	40	5,2		18	0
139	40	64,0		18	0
140	40	20,7		18	0
141	40	29,8			
142	38	18,7			
143	40	58,6		18	0
144	40	7,8			
145	38	4,5			
146	32	63,0		18	0,3
147	40	32,2		18	0
148	40	37,5			
149	32	30,2			
150	40	6,1		18	0,1
151	40	13,8			
152	40	33,2	0,53	18	0
153	32	79,5	2,60		
155	40	22,2	6,90	24	0
156	40	58,6	3,50		
157	40	13,6	2,80		
158	40	13,3	0,00		
159	40	62,9			
160	36	90,0			
161	30	27,8			
162	38	20,6			
163	40	2,6	0,16		
164	40	0,8	0,15	36	0

As seen from table 1 the result of the examination is that the vitamin A content was highly variable giving values from 0.2—517 blue units per gram fresh liver substance. These great variations are evidently not dictated by the maturing process of the infant as the premature infants usually have a higher vitamin A content than full term infants. The material consist namely of 97 infants of which 50 cases are full term infants and 47 are premature infants. From table 2 is seen that the average value for the 50 full term infants is 28,8 blue units, whereas for premature infants it is 47,6 blue units per gram of liver.

Table 2.

	No. of cases	Average value of blue units per gm. of fresh liver
Full term infants	50	28,8
Premature infants	47	47,6

Table 3.

Age of infants in fet. weeks	No. of cases	Average value of blue units per gm. of fresh liver
30	11	44,1
32	7	55,8
34	13	66,9
36	11	31,5
38	5	26,3

It is furthermore seen from table 3 that the 36 and 38 weeks old infants contain less vitamin in the liver than infants 30, 32 and 34 weeks old.

This rather striking and probably accidental finding is the opposite of what was found for the calcium and iron content of the infant (8, 16). The explanation is evidently that

the vitamin content of the fetal organism is no function of the maturing process, but is regulated by other factors. In order to look into the factors regulating the vitamin A deposition in the fetus the group of infants with the highest vitamin A content and the lowest one have been considered separately.

Table 4.

Aut. no.	Age in fet. weeks	Blue units per gm. liver	Diet and conditions of the mother during pregnancy	Findings at autopsy
70	40	4.2	1 gl. of milk, veget. twice a week, some fruit. Alb. Edema	Cerebral hemorrhage
74	40	2.1	No milk, no vegetables, no fruit. Edema.	Cerebral hemorrhage
111	40	0.2	No milk, no vegetables, occas. an apple.	Negative
105	40	1.0	1 gl. of milk, no vegetables, some berries dur. summertime	Cerebral hemorrhage
113	40	4.2	1 qu. of milk, occasion. vegetables and fruit	Negative
66	34	2.3	1 qu. of milk, no vegetables, no fruit. Edema.	Negative
75	36	1.1	1 gl. of milk. No vegetables, no fruit. Iner. bl. pressure.	Negative
120	30	4.7	Occasion. milk and vegetables, apples daily.	Broncho-pneum.
145	38	4.5	1 qu. of milk. Vegetables and fruit daily. Nephritis since 9 years old.	Negative
163	40	2.6	No informat. as to diet of the mother.	Hemorrhage in Kidney
164	40	0.8	No informat. as to diet of the mother.	Cerebral hemorrhage

In table 4 the infants with the lowest vitamin A content in the material that is below 5 blue units are put together. The limit of 5 is voluntarily chosen. This group consists of 11 infants of which 7 are full term and 4 are premature infants.

From this table it is seen that when case no. 145 is excepted the mothers of all the other cases where the diet

is known have had a highly deficient diet during their pregnancy. It has to be noted that the mother of case no. 145 with the fairly good diet had nephritis since 9 years of age and was suffering from albuminuria and hypertonia during her pregnancy. Pregnancy had to be interrupted at 32 weeks on account of the very poor kidney function. A chronic nephritis was present also following delivery. This very poor condition of the mother may have influenced the vitamin store of the fetus and may thus explain the low value of 4,5 blue units per gram liver. The lowest vitamin value of the material, 0,2 blue units, was found in autopsy no. 111. The mother's diet was in this case perhaps the most insufficient one in the whole series: Coffee with bread and butter, meat and potatoes, hardly any milk, eggs, vegetables or fruit. Very rarely she ate an apple.

Table 5.

Aut. no.	Age in fet. weeks	Blue units per gm. liver	Diet and condition of the mother during pregnancy	Findings at autopsy
69	40	147	1 qu. of milk. Plenty of green veget. with cream. 3 orang. daily.	
84	34	517	2 qu. of milk, green veget. raw carrots and tomatoes daily, plenty of fruit.	
93	32	143	1 qu. of milk, plenty of veget. and fruit daily. Cod liver oil 14 days. Hypertonia.	
104	36	117,5	No milk, some fruits and veget. Nephritis.	
135	30	162,5	1/2 qu. of milk, veget. twice a week, eggs and fruit daily. Hypertonia.	

When we on the other hand consider the five cases with the highest vitamin content of the series, namely above 100 units per gram liver, we see from table 5 that the diet of the mothers of these infants is quite different from that of

the group presented in table 4. The 4 mothers of this group had an unusually good diet, while the 5th mother, that of no. 104 had not taken milk, but had otherwise had a fairly well regulated diet. This infant had also the lowest vitamin A content in this group. In 4 of these mothers albuminuria was present, evidently the reason why the diet was so well regulated in the cases. The highest vitamin content in this group was found in case no. 84 with 517 blue units per gram fresh liver substance. On account of an albuminuria the mother of this infant was given a diet consisting of 2 quarts of milk, lettuce, spinach, raw carrots, tomatoes and plenty of fruit every day. Without doubt this mother has had the best regulated diet throughout the whole material.

As far as the rest of the material is concerned we have considered the group of infants showing a vitamin A content from 5—20 blue units per gram liver, values next to that in table 4. This group consists of 38 infants. For 2 of these mothers we have no information as to the diet. Of the 36 mothers left 12 have had a definite insufficient diet with hardly any milk, vegetables or fruit.

Every third women of this group has thus suffered from a definite diet deficiency.

When we on the other hand consider the group of infants whose vitamin A content of the liver has ranged from 50—100 blue units, the values next to those in table 5, this group consists of 20 infants. There is no information as to the diet of 3 of these infants' mothers. All the rest of the mothers in this group has had an average good diet. The diet has not been so satisfactory as for the group in table 5, but $\frac{1}{2}$ —1 quarts of milk and fruit with vegetables 2--3 times a week has been a regular post of the diet.

The rest of the whole material consists of 23 infants showing a vitamin A content of 20—50 blue units per gram liver. These infants thus represent the average value of the material. We have no informations as to the diet of 3 of these infants' mothers. Of the 20 mothers left 2 have had a

definite diet deficiency. The 18 have had an average good diet with regularly milk, fruit and vegetables.

Table 6.

Blue units per gram liver	No. of infants examined	No. of mothers with no information as to diet	No. of mothers with definite vit. A and carotene deficient diet during pregnancy
0—5	11	2	8
5—20	38	2	12
20—50	23	3	2
50—100	20	3	0
Above 100	5	0	0

In table 6 the material is arranged according to increasing vitamin A content of the infants' liver. We see that a deficiency of vitamin A in the diet of the mother occurs less frequently the higher the vitamin A content of the infant is.

From this material it is thus evident that it is the diet of the mother, which regulates the great variations of the vitamin A content in the livers of newborn infants. The maturing process of the infants has evidently less importance.

As we see from table 1 carotene has been determined in 21 of the 97 livers examined. The amount found was very small and did not exceed 7 γ per gram fresh liver substance. There does not seem to exist any decided relationship between the vitamin A and carotene content. The highest carotene content of 7 γ was found for instance in a liver showing just 22.2 blue units gram fresh liver.

The liver from 45 infants has also been examined as far as the vitamin D content of the liver is concerned. When we have a convenient chemical method both for vitamin A and C, no such method exists for vitamin D. The time-consuming biological animal test is still the only one for this vitamin.

The liverfat has been extracted in the usual way in a Soxhlet apparatus and the fat was administered to the animals in solutions of arachis oil. The animal test was arranged according to the method described by POULSSON and LÖVENSKIÖLD (17). Young rats weighing about 45–55 grams are put on a rachitogenic diet (STEENBOCK and BLACK 1965). After the elapse of about 16–21 days a skiagram of the left knee-joint is taken and the degree of the rachitic symptoms being judged from the röntgenological examination. The liverfat to be tested was given for 10 days after which another skiagram is taken. By comparing the pictures taken at the beginning and end of the test period, the action of the liverfat can be judged. The recovery of the animals is indicated by the figures 1, 2, 3 and 4. A recovery of 4 indicates a complete healing rickets.

The liverfat solutions were administered to the animals with the aid of dropping pipettes, usually in an amount corresponding to 20 mgm. liverfat daily. On account of the scanty material available (many of the infants' livers were just weighing 30–40 grams), we could not give any larger dose. When more material occasionally was available a larger dose of 36 and 56 mgm. was tried. A group of 3 or 4 animals were mostly used for each specimen of liver fat. For 8 livers only one animal was used on account of the insufficient material present. We are fully aware of that the result of these 8 experiments have to be considered with great criticism. In a few experiments 5 and 6 animals were used.

It is seen from table 1 that not less than 24 of the 44 livers examined showed a completely negative result in the dosis tested that is no recovery was noted in the rachitic process. 15 cases showed an average healing below 1 and only 5 cases an average healing above 1. These 5 cases are collected in table 7.

As seen from table 7 the mothers of these infants have had plenty of milk and eggs regularly besides an otherwise good diet. Eggs are not used so much in this country except during summertime, mostly because eggs are rather ex-

Table 7.

Ant. no.	Age in fet. weeks	Daily doses of liverfat in mgm.	Grade of healing	Diet of the mothers during pregnancy
73	32	20	1,25	1 1/2 qu. of milk daily, 1 egg every oth. day. Otherwise average good diet.
77	38	12	1,8	1 qu. of milk and 1 egg daily, besides otherwise average good diet.
99	40	20	3,0	Cod liver oil 2 months of pregnancy, besides otherwise average good diet.
102	40	20	2,6	1 1/2 qu. of milk and 2 eggs daily, besides otherwise average good diet.
136	32	36	2,5	1 qu. of milk and 1 egg daily, besides otherwise average good diet.

pensive. It is therefore to be noticed that eggs form a constant part of the diet of the mothers in this group. The fifth mother in table 7 had not had any eggs but cod liver oil for 8 weeks of her pregnancy. The milkintake for all these 5 mothers has been good. It is well known that milk and eggs are the two foodarticles of the commonly used ones, which contain vitamin D. Hering also rich in vitamin D has not been used much in the diet of these mothers.

The age in fetal weeks seems to be of less significance for the distribution of the vitamin D as 3 of the infants in table 7 are premature, 2 of them 8 weeks and 1 of them 2 weeks premature.

We find from this material that the vitamin D content in the liver from newborn infants is practically negligible in more than half of the cases examined. In most of the other cases this vitamin is present in just small amounts, and in only 5 of 44 infants we find it in a higher concentration. The main factor which evidently regulates these variations is not the maturing process of the infant, but the diet of the mother during pregnancy.

Comment.

Great variations are found in the vitamin A content of the livers of newborn infants. The vitamin A content expressed in numbers of blue units per gram of fresh liver has ranged from 0,2 to 517 units per gram. This very great variation is evidently no result of the maturing process of the infant, as the vitamin A content in this series happens to be higher in premature infants than in full term infants. The regulating mechanism seems to be the mother's diet during pregnancy, as the infants born of mothers with a diet rich in various vegetables also show the highest vitamin content of the liver as for instance case no. 84 in table 5 with 517 units per gram liver. This mother had also had the best regulated diet of the whole series as far as green vegetables, tomatoes and carrots are concerned.

This finding confirms the statement of previous authors that the transference actually takes place from the provitamin carotene particularly present in carrots and green vegetables to vitamin A in human beings as well as in the herbivorous animals. The results of these experiments show that the transference of the vitamin from mother to fetus goes on promptly.

The results cited above also tell us that the vitamin A content of the newborn infants is low in this country and is decidedly below the value found in Holland by WOLFF. The values for full term infants in Norway are 28,8 and for full term infants in Holland 73 blue units. We have to remember that the majority of the infants belonging to this material are born in rural districts where the diet of the mothers particularly throughout the long winterseason contain just small amounts of vegetables.

We do not yet know the whole significance of vitamin A for human beings. We well know that it contains a general growthpromoting factor and that it has a distinct relationship to the physiology of the epithelial cells of mucous mem-

branes making them more resistant to bacterial invasion. Never the less we know that the vitamin A is of such an importance in the development of the human beings that the low content found at birth in most of the infants examined in this series has to be considered when regulating the diet of the expectant mothers and newborn infants. A recently published thesis of FRANDSEN (18) in Denmark have shown the hypovitaminosis A is very commonly found in Denmark. The author used light adaptation as a measure for the hemeralopia present.

As far as vitamin D is concerned it has to be noticed that not less than 24 of the 44 infants examined did not even show detectable amounts of vitamin D present in the liver. In other words more than every other infant is born without any store of vitamin D in the liver. This knowledge will stimulate even more the interest in the postnatal feeding of the infants whether breastfed or not. We have to remember that cow's milk or breastmilk which is the main nutrient of the infant for the first weeks or months of life vary considerably as far as the vitamin D is concerned and cow's milk is usually very low in D vitamin content during wintertime in this country. The increased use of cod liver oil besides an otherwise well regulated diet and the generalized out-of-door-life of infants even during wintertime from 2—3 months of life is evidently the reason for not seeing more rickets in Norway than we do. For this vitamin we also have to emphasize the fact that the majority of the infants examined in this material are born of mothers from rural districts and in rural districts we still have advanced cases of rickets in this country as demonstrated by RUSTUNG (19) in the last meeting of the Norwegian Medical Society 13th of February 1935.

The low vitamin D store of newborn infants found in this material and the possibility of increasing this store by giving the mothers food-articles of antirachitic value points out the further direction of work. By regulating the post-natal diet of the infant we are certainly able to increase this low store and repare what the mother has not done for her

own infant during the first 9 months of life. A far more ideal way, however, is to regulate the diet of the expectant mother, so as to make the congenital store of the newborn infant generally high and in this way help the infants to be more independent of conditions in postnatal life.

We extend our thank to professor FR. HARBITZ and professor A. SUNDE for permission to use the material, and to the late professor E. POULSSON for the interest he has taken in the experiment. We are indebted to cand. mag. JOHS. AAS for the technical assistance and to Apothekernes Laboratorium for permission to perform some of the animal experiments in their laboratory, and to »Statens Videnskapelige Forskningsfond av 1919» for a grant given to one of us.

Conclusion.

1. The average vitamin A content of the liver of 97 newborn infants in the city of Oslo is considerably lower than that of the liver of newborn infants in Holland (WOLFF).
2. The great variations in this vitamin of the liver of newborn infants seem to depend on the carotene and vitamin A content of the diet of mothers during pregnancy and not on the maturing process of the infant.
3. The vitamin D content of the liver of newborn infants as well depends mainly on the diet of mothers during pregnancy.

References.

1. TOVERUD, K. U. and G.: Norsk Magaz. Lægevidenskapen, 1245, 1929, 53, 1930.
2. —, —, 677, 1931.
3. —, —, 18, 1933.
4. —, —, Acta Paediatr. (Stockh.) II, Suppl. 2.
- 5—8. TOVERUD, K. U.: Norsk Magazin for Lægevidenskapen. I 177, II 259, III 381, IV 468. 1935.
9. To be published in Spec. Issue of Arch. Dis. Ch. (Commemorat. Sir. TH. BARLOW's 90th Anniversary).
10. CARR and PRICE: Bioch. Journ. 20, 497, 1926.
11. Report of cod liver oil Colour Test. Sub. Committee, March 1931. Pharmacopocia Commission, General Medical Council.
12. HARRIS L.: The Analyst. 93, 1934.
13. WILSON: Bioch. Journ. 21, 1054, 1927.
14. WOLFF, L. K.: Lancet II, 617, 1932.
15. MOORE, Th.: Lancet II, 669, 1932.
16. TOVERUD, K. U.: Zeitschr. f. Kinderheilkunde Band 56, 66, 1934.
17. POULSSON, E. and LÖVENSKIÖLD: Bioch. Journ. 22, 135, 1928.
18. FRANDSEN, H.: »Hemeralopia as an early Criterion og Avitaminosis» Nyt Nordisk Forlag 1935. Kjøbenhavn.
19. RUSTUNG, E.: Proceedings of Norwegian Med. Soc. Febr. 13, 1935.

THE CLARA ZETKIN INSTITUTE FOR THE PROTECTION OF MATERNITY
AND INFANCY, LENINGRAD (DIRECTOR PROFESSOR J. A. MENDELEVA).
THE CHAIR OF THE PHYSIOLOGY, HYGIENE AND DIETETICS OF THE
CHILD (PROFESSOR A. F. TUR) BIOCHEMICAL LABORATORY (PROFESSOR
L. T. SOLOVIEV).

On nitrogen Metabolism in Infants.

By

M. V. MILLER-SHABANOVA, M.

In spite of the large number of works dealing with the peculiarities of nitrogen metabolism in children, the process has not yet been sufficiently studied in many respects and there are many questions arising at every step and waiting to be solved. We are particularly lacking in knowledge with respect to nitrogen metabolism in children of a very early age, as in this case its study presents much greater difficulties than in adults and in older children. If our conceptions of the gastro-intestinal digestion of proteins no longer give rise to any great differences of opinion and are only being made more penetrating and thorough by further investigations, the problem of protein absorption, on the other hand, is beginning to find new solutions differing from those which have been previously accepted. What is then the condition of proteins when they are first absorbed and where does the process of absorption originate? The improved method for studying amino-acids has made it possible to discover them in the blood and trace the whole of their progress up to the moment of their reaching the cell thus making entirely superfluous the theory of the synthesizing activities of the intestinal wall which was previously believed to convert amino-acids back into proteins. However, the synthesizing activity of the intestinal wall has not yet been generally rejected and there are a number of authors who still hold the former views. Where then does

protein absorption first occur — in the stomach or in the intestine? In all probability it does not occur in the stomach. MITCHELL and HAMILTON believe the absorption of the products of protein digestion occurring in the stomach to be quite insignificant. In their opinion absorption becomes intensive only in the intestine where the villi, being supplied with their own musculature independent of the general peristalsis, are the active agents of absorption.

According to Professor LONDON the quantities of peptid nitrogen (NH) converted in the stomach into amid nitrogen (NH₂) are very small. »Without absorbing anything of what it has digested, the stomach adds to it a number of nitrogenous substances found in the secreted mucus, proteins and partly in microbes with a total nitrogen content varying from 0.3 to 0.5 per cent» (LONDON). LONDON's experiments on animals operated on after the method of angiotomy have made it possible to study the products of protein digestion following their absorption from the intestine and on their having entered the portal vein.

The investigations have served to prove that not only amino-acids, but some of the more complex polypeptids as well, penetrate into the blood. The presence of unmodified protein in the blood of very young children, owing to the increased penetrability of their intestinal wall, has been proved by the precipitation method (GRANT, ALSTYNE, WELLS).

The question as to the further fate of protein derivatives supplied to the different tissues of the organism by circulation so far remains quite vague. As soon as amino-acids have entered the cells, they are lost sight of.

We know that concentration of amino-acids is especially great in the liver where they undergo a series of changes i.e. oxidation, desamination and decarboxilation which have been so far but insufficiently studied and which result in the formation of the final products of protein metabolism. We also know that as a result of desamination the nitrogenfree remains of amino-acids form keto-acids which are changed into carbonic acid and water by the process of oxidation or are parti-

ally converted either into glucose and glycogen or into the higher fatty acids and fats.

The excretion of nitrogen in the urine is the index of protein metabolism, 1.0 grm. of nitrogen excreted being equal to the combustion of 6.25 grms of protein in the organism.

We have two forms of protein content in the organism: 1) the so-called »retained» protein, which is one of the constituents of cell protoplasm and goes to compensate the loss of protein caused by the wearing of cells as well as to build up new proteins and growing tissues and 2) circulating protein which on having been absorbed from the intestine penetrates into the blood, as well as the proteins given off by the tissues back into the general system of circulation. The greater part of circulating protein consists of amino-acids. The quantity of amino-acids contained in blood never exceeds a certain limit, even when the quantities of protein absorbed from the intestine are very great; according to ABDERHALDEN this may be explained by the fact of their either directly entering the liver where they serve as material for further conversion of proteins or by their being excreted by the kidneys. »It is surprising that so precious a product as amino-acids which serve for the building up of proteins, is not retained in the body and appears in the urine whereas grape sugar and fatty acids are retained in the kidneys until there is nothing but their merest trace left». (ABDERHALDEN). The proteins of the blood play an important part in water metabolism being involved in the processes of distention and of the giving off of water. They also are the important regulators of the concentration of hydrogen ions in blood and are of importance in carrying CO_2 in the blood stream. ABDERHALDEN is apt to believe that proteins contained in the blood and the lymph serve as food stuffs for the nutrition of cells. Generally speaking the functional rôle of the proteins of blood has not been so far definitely established. »The origin of blood is very intricate» says ABDERHALDEN; according to REISS it is very variable; according to MARK and others it is dependent

Table I.

The Total Amount of Nitrogen (in grm) Contained in 100 cm.³ of Blood as Observed in Infants on an Empty Stomach.

Age	Weight (in gr.)	Total Nitrogen Content (in gr.)	Age	Weight (in gr.)	Total Nitrogen Content (in gr.)	Age	Weight (in gr.)	Total Nitrogen Content (in gr.)
1 month	3260	1,2	4 months	5300	2,3	7 months	6470	1,9
1 $\frac{1}{2}$ "	4000	1,2	4 "	5760	2,4	7 $\frac{1}{2}$ "	6700	2,3
1 $\frac{1}{2}$ "	4400	1,25	4 $\frac{1}{2}$ "	4800	1,12	8 "	7250	1,9
2 "	3000	1,1	4 $\frac{1}{2}$ "	5100	1,2	8 "	8160	2,15
2 "	3800	1,6	4 $\frac{1}{2}$ "	5590	1,6	8 "	9130	3,5
2 "	4250	1,5	4 $\frac{1}{2}$ "	5600	1,9	9 "	5760	1,7
2 "	4550	1,9	4 $\frac{1}{2}$ "	6200	3,6	9 "	8000	2,1
2 $\frac{1}{2}$ "	3800	1,1	5 "	5220	1,2	9 "	8000	2,8
2 $\frac{1}{2}$ "	4050	1,4	5 "	5300	1,9	9 "	8200	2,9
2 $\frac{1}{2}$ "	5300	2,1	5 "	5660	2,3	10 "	8060	2,6
3 "	3920	1,08	5 "	6140	2,6	10 "	8090	2,5
3 "	4000	1,2	6 "	5300	1,8	10 "	8900	4,6
3 "	4060	1,2	6 "	5560	2,7	10 "	9200	5,1
3 "	4240	1,15	6 "	7500	2,9	10 $\frac{1}{2}$ "	8200	1,98
3 "	4430	1,2	6 $\frac{1}{2}$ "	6350	2,1	12 "	7150	1,6
3 "	4600	1,5	6 $\frac{1}{2}$ "	6850	2,7	12 "	9900	2,8
3 "	4640	1,5	6 $\frac{1}{2}$ "	8640	3,2	14 "	9600	2,6
3 "	5090	1,9	7 "	5450	1,9	14 "	9780	3,2
3 "	5300	3,1	7 "	5760	1,7	18 "	12000	5,2
4 "	4060	1,8	7 "	6380	1,8	18 "	12400	5,3
4 "	5100	1,9	7 "	6400	1,76	2 years	11540	2,9
4 "	5260	2,25	7 "	6450	1,6	2 "	11560	2,8

not only on endogenous regulation, but on exogenous regulation as well, the latter being determined by the intake of food.

The protein content in blood serum is considered to be normal when it amounts to 5—6 protein to 100 cm.³ of blood serum. This quantity increases in the course of the first year

Table II.

Total amount of Nitrogen (in grms) contained in 100 cm³ of Blood as observed on an empty stomach in children belonging to the eutrophic and the dystrophic type.

Age	Weight (in grms)	General Condition	Total Amount of Nitrogen (in grms) to 100 cm ³ of blood	The Correspond- ing Quantity of Proteins (in grms)
1½ months	4400	Eutrophia	1,25	7,81
2 "	4550	"	1,9	11,87
4 "	5750	"	2,4	15,0
5 "	6140	"	2,6	16,2
6½ "	6850	"	2,7	16,87
8 "	9130	"	3,5	21,87
10 "	9200	"	5,1	31,87
18 "	12400	"	5,3	33,12
2½ "	3800	Dystrophia	1,1	6,87
4 "	4060	"	1,8	11,25
6 "	5300	"	1,8	11,25
9 "	5760	"	1,7	10,62
10 "	8060	"	2,6	16,25
12 "	7150	"	1,6	10,3

to the average content found in adults (7), but it may be lower within the first months of an infant's life (ERNA LÉVY).

According to BANG the protein content in 100 cm.³ of whole blood varies from 18,0 to 20,0 on an empty stomach. Apparently, so far there are no definitely established data regarding this question. Our task consisted in establishing: 1) the total amount of nitrogen and that of rest nitrogen in the blood of children aged under 1 year; 2) the azotemic curve subsequent to the intake of breast milk and milk foods; and 3) the difference revealed in this respect by eutrophics and dystrophics.

Method of Procedure. The total amount of nitrogen in blood was determined after the Micro-Kjeldal method. The quantity of blood used in the experiment was 0,1. The mixture was burned with high concentrations of hydrogen peroxid. Titration was done by means of N/50 alkali.

The total amount of nitrogen contained in the blood of children varying from 1 month to 2 years of age was determined on an empty stomach in 66 cases; from the data thus obtained and reported in Table I we can see that 1) the total amount of nitrogen contained in blood increases with the age of the child varying from 1 to 5,3 in 100 cm.³ of blood and 2) that the blood of eutrophies, as a rule has a higher nitrogen content than that of dystrophies, a fact made manifestly evident by the separate instances reported in Table II. While the fluctuations in the total amount of nitrogen contained in blood is from 1,25 to 5,3 for eutrophies and 1,1 to 2,6 for dystrophies.

How then can the lower nitrogen content in the blood of dystrophies be accounted for? It may be connected either with decreased digestion, or insufficient absorption, or again with the increased assimilation of proteins in the latter type of children. The insufficient consumption of proteins received in food may be readily explained in dystrophies by the decreased fermentative properties of the gastro-intestinal tract which is characteristic of the type, but another possibility should not be overlooked either, i.e. the retention of protein by dystrophies who are so badly in need of plastic material, owing to which fact the amount of circulating protein proves to be decreased in this type.

It is possible, that in this case anemia may also be of some importance for it is not infrequently connected with a condition of decreased nutrition.

The food azotemic curve has been determined on the ground of the data obtained by observations carried out on 36 children varying in age from 1 month to 1 year. The first problem to be solved in these experiments was that of determining when the first test should be taken for examin-

Table

Total Nitrogen and Protein Content in Infants

Age	Weight (in gr.)	Feeding	Total Nitrogen Content (in		
			On an Empty Stomach	Following the	
				1 hour	2 hours
1 month	3260	Breast Milk	1,1	1,1	1,1
1 1/2 "	4000		1,05	1,09	1,09
2 "	3800		1,8	—	1,5
2 "	4250		1,19	—	1,2
2 1/2 "	5300		2,1	—	2,1
3 "	3920	Breast + Butter Milk with 4 per cent Sugar	1,08	—	1,08
3 "	5090		1,9	1,06	3,0
3 "	5090	Breast Milk	1,9	—	2,0
4 1/2 "	5190		1,6	1,5	1,6
7 "	6420	Sterilized Breast Milk	1,17	1,02	2,1
7 "	5780		1,9	—	2,1
7 "	5780	Pasteurized Breast Milk	1,9	—	2,08
9 "	8500	Breast Milk	2,4	—	2,08
9 "	8000		1,4	—	1,08
2 "	3000	Breast Milk + Protein Milk Food with 5 per cent Sugar	1,1	1,1	1,5
2 "	4000	Breast Milk + Butter Milk with 4 per cent Sugar	1,4	—	1,4
2 1/2 "	4050	Breast + Butter + Milk with 4 per cent Sugar	1,4	—	2,4
2 1/2 "	4050	Breast Milk + Whole Sour Milk	1,6	—	1,4
3 "	5090	Breast Milk and Butter Milk with 4 per cent Sugar	1,9	—	1,06

III.

Fed on Breast Milk and Mixed Foods.

gr.) in 100 cm. ³ of Blood			Protein (in gr.) in 100 cm. ³ of Blood					
Intake of Food			On an Empty Stomach	Following the Intake of Food				
3 hours	4 hours	5 hours		1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours
1,7	1,4	1,1	6,87	6,87	6,87	10,6	8,75	6,87
1,28	1,28	1,16	6,56	6,81	6,81	8,0	8,0	7,25
—	2,1	1,6	11,25	—	9,37	—	13,1	10,0
2,0	2,3	1,15	7,43	—	7,5	12,5	14,3	7,0
—	3,7	2,0	13,2	—	13,2	—	23,1	12,5
—	1,4	1,4	6,75	—	6,75	—	8,75	8,75
—	7,7	1,8	11,8	6,62	18,75	—	48,1	11,25
—	2,8	1,4	11,8	—	12,5	—	17,5	8,75
—	2,4	2,0	10,0	9,37	10,0	—	15,0	12,5
—	4,7	2,0	7,31	6,37	13,1	—	29,3	12,5
—	2,5	1,9	11,8	—	13,1	—	15,6	11,8
—	2,3	1,9	11,8	—	12,63	—	14,3	11,8
—	4,5	2,0	15,0	—	13,0	—	28,12	12,5
—	3,1	1,9	8,75	—	6,75	—	19,3	11,8
—	2,1	1,9	6,87	6,87	9,37	—	13,2	11,8
—	4,2	1,1	8,75	—	8,75	—	26,25	6,87
—	4,1	2,0	8,75	—	15,0	—	25,62	12,5
—	7,2	1,2	10,0	—	8,75	—	45,0	7,5
—	7,7	1,8	11,8	—	6,62	—	48,1	11,25

Table
Total Content of Nitrogen and Proteins

Age	Weight (in gr.	Feeding	Total Nitrogen Content in		
			On an Empty Stomach	Following 1 hour	2 hours
3 month	4430	2/3 Diluted Milk	1,2	1,2	2,1
3	4040		1,2	—	1,2
4 1/2 "	5100		1,6	1,6	1,4
4 1/2 "	4700		1,2	1,2	1,8
3 "	4060	Whole Cow Milk	1,5	—	2,2
3 "	3920		1,2	—	1,6
4 1/2 "	5190		1,6	—	1,4
5 "	5220		1,2	—	1,2
7 "	6400		1,76	—	1,94
9 "	8000		2,27	—	2,38
10 "	8060	Sterilized Whole Milk	2,0	—	2,8
10 "	8060	Pausteurized Whole Milk	2,0	—	1,94
12 "	9900	Concentrated Protein Milk	2,0	—	2,0
5 "	5300		1,19	—	1,4
12 "	9900	Whole Milk	2,1	—	1,6
12 "	9750		2,1	—	3,38

ation and of establishing the necessary length of intervals between the separate examinations.

Seeijar in studying the effect of various kinds of milk on the curve of amino-acids in the blood of infants from 2 to 9 months of age took the first blood test for the purpose of examination at the moment when feeding was started and then after every 20 minutes. Taking into account the previously mentioned considerations with regard to the absence of absorption in the stomach his method of procedure did not seem to be sufficiently well grounded. Therefore we first took blood-tests on an empty stomach and then in 1, 2, 3,

Table IV.
Nitrogen in Blood in Bottle-Fed Infants.

Time in hours	gr. in 100 cm. ³ of Blood			Protein Content (in gr.) in 100 cm. ³ of Blood					
	Feeding			On an Empty Stomach	Following Feeding				
	3 hours	4 hours	5 hours		1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours
1	3.2	2.3	1.3	7.5	7.5	13.12	14.3	14.3	8.1
2	—	2.1	1.1	7.5	—	7.5	—	13.12	6.87
4	—	2.7	2.04	10.0	10.0	8.75	—	16.8	15.0
8	2.0	2.3	2.09	7.5	7.5	11.25	12.5	14.3	13.06
12	—	2.4	1.76	9.37	—	13.7	—	15.0	11.9
16	—	2.17	1.6	7.5	—	10.0	—	13.5	10.0
24	—	2.04	1.7	10.0	—	8.75	—	12.7	11.0
32	1.9	2.1	1.4	7.5	—	7.5	11.8	13.2	8.75
40	3.0	2.91	1.08	11.0	—	6.5	18.7	18.3	6.75
48	—	3.54	1.2	14.1	—	14.4	—	12.12	7.5
56	—	3.02	2.0	12.5	—	17.5	—	20.7	12.5
64	—	2.15	2.2	12.5	—	12.1	—	13.4	13.7
72	—	5.1	2.0	12.5	—	12.5	—	31.8	12.5
80	—	4.2	1.4	7.4	—	8.75	—	26.2	8.75
88	—	7.1	1.4	13.2	—	10.0	—	44.3	12.5
96	—	8.54	1.12	13.12	—	21.12	—	53.37	7.0

4, 5 and 6 hours' time after feeding the child. When once the type of the curve had been established, blood-tests were taken on an empty stomach and 2, 4 and 5 hours after the intake of food.

Azotemic curves under conditions of breast and mixed feeding have been studied on 19 children varying in age from 1 to 9 months (13 of them were breast-fed, 6 received mixed food). Table III.

As may be seen from the figures of the curves (Table III) within the first 2 hours following the feeding no rise of the curve could be observed, while in some cases it even showed

a slight fall. A markedly manifest maximum rise was reached in 3—4 hours' time; by the end of 5 hours the curve fell to its previous level or sometimes even slightly below it.

The curves in Diagram I serve to show that during the period of digestion azotemia reaches higher figures in eutrophic than in dystrophic children.

The fluctuations in the total amount of nitrogen contained in blood after feeding with breast milk are within the limits of from 1,02 to 4,5 to 100 cm.³ of blood, which corresponds to quantities of protein varying from 6,37 to 23,12 per cent; while after mixed feeding the nitrogen content varies from 1,1 to 7,7 per cent and that of protein from 6,87 to 48,1 per cent, as dependent on the properties of the mixed food received.

The azotemic curves for bottle-fed infants have been determined on the ground of observations carried out on 16 children varying from 3 months to 1 year of age (Table IV).

As may be seen from Table IV the azotemic curves of bottle-fed infants retain the same type as those observed in breast-fed children, revealing but a higher maximum rise after the administration of such mixtures as are rich in protein.

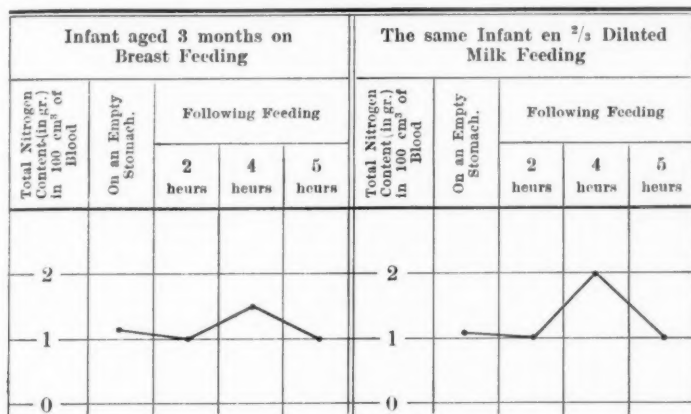
The fluctuations in the total amount of nitrogen contained in the blood of bottle-fed infants, as occurring during the period of digestion, were from 0,04 to 8,54 per cent nitrogen, which corresponds to a protein content equal to 6,5—53,37 per cent.

Comparative azotemic curves for breast-milk and cow-milk diets were studied on 2 infants who received breast-milk for 3 successive days and, then, after blood-tests had been taken, were again given cow-milk for the next 3 days, when the second blood-test was taken.

Case 1: infant, aged 3 months, showed under conditions of breast feeding, a maximum nitrogen content of up to 1,5 4 hours after the intake of food; the same infant had 2 nitrogen after receiving $\frac{2}{3}$ diluted cow-milk.

Case 2: infant, aged 9 months, 4 hours following a feeding with breast-milk had 3,2 nitrogen to 100 cm.³ of blood,

The comparative azotemic curves.



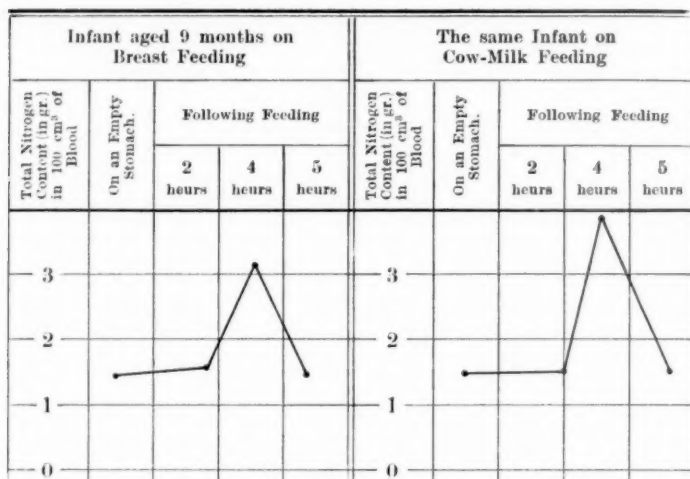
and following a feeding with cow-milk — 3.9 nitrogen (See Diagram 2).

In his experiments on dogs ROBERT MAX was led to believe that various food-stuffs had a different effect on the protein content of blood serum. The highest protein content (6.9 per cent) was observed after the dog was fed on meat, it was average after the dog had received sugar (6.8 per cent) and was lowest (6.5 per cent) after the dog had been fed on lard. In all the cases the protein content was found to reach its maximum 3 hours following the administration of food and to fall to its previous level by the time 5 hours had elapsed.

In studying basal metabolism in dogs fed on meat LUSK observed an increase of basal metabolism 3 hours following the intake of food and then a subsequent fall. According to HELMREICH and other authors the excretion of nitrogen in the urine begins an hour after the intake of food, reaching its maximum by the end of the 3d or 4th hour.

HELSINGER considers the specific effect of protein to be maximum by the end of the 3d hour following the intake of

The comparative azotemic curves.



food and believes it to reach its former level, observed before the feeding, by the time 5 hours had elapsed.

All the above data quoted from various authors who had so differently tackled the problem of food hyperproteinemia, correspond on the whole with the data we have obtained in hour investigations and serve to establish the type of the azotemic curve characterized by a maximum rise occurring between 3 and 4 hours and a subsequent fall by the time 5 hours have elapsed since the intake of food.

Determination of Rest Nitrogen (RN) in the Blood of Infants.

The term rest nitrogen (also called non-protein or non-coagulating nitrogen) means such nitrogen as remains in the blood after the nitrogen of precipitated proteins (albumins, globulins and hemoglobin) has been removed from it by means of various coagulants. Rest nitrogen consists of nitrogenous

products of decomposition i.e. urea, uric acid, creatinin, ammonium and partly of amino-acids.

According to MAYER's 100 cm.³ of blood contain from 25 to 35 mg. of rest nitrogen, out of which quantity urea is 12—15 mg., uric acid 2—3 mg., creatinin 1—2 mg., creatin 3—7 mg., amino-acids 6—8 mg. Rest nitrogen makes it possible to judge of the condition of the excretory organs and FOLIN emphasizes its importance in the estimation of the functional capacity of the kidneys.

Because of its including the nitrogen of uric acid, rest nitrogen is to a certain extent an indicator of the metabolism of nucleo-proteids, and, consequently, as the latter are a constituent of the nucleus, it is also an indicator of the metabolism of the nuclei of cells. This metabolism is especially active in children, in whom the respective quantity of uric acid is 4 times that of adults, which is due according to HELMREICH to the respectively greater activity and secretion of digestive glands at an early age.

Rest nitrogen has been determined on 27 children after BANG's method.

On an empty stomach under conditions of both breast- and mixed feeding the quantity of rest nitrogen varies from 6 to 16 mg. per cent in 100 cm. of blood. The child's condition of nutrition had no particular effect on the content of RN in blood.

In Table V we have figures showing the quantity of rest nitrogen in infants fed on breast-milk and mixed food; in Table VI those of bottle-fed infants.

As may be seen from the Tables and Curves, the RN of blood shows a more abrupt rise following the intake of food, than that observed in the azotemic curve. However, contrary to the latter the RN curve has no clearly manifest type and is variable in different children. Sometimes, 2 hours following feeding even a fall of the curve may be observed, but mostly it shows a rise which lasts another 3—4 hours and occasionally even 6 hours.

In determining RN in 26 new-born infants PETTIBONE

Table 1.
Rest Nitrogen in the Blood of Breast-Fed Infants and Infants Fed on Mixed Milk Foods.

Age	Weight (in gr.)	Feeding	Rest Nitrogen in Blood (in per cent)					
			On an Empty Stomach	1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours
1 1/2 month	4000	Breast Milk	14.0	9.0	9.45	—	16.5	—
2 "	3800	"	11.76	—	14.9	—	18.6	—
2 1/2 "	5300	"	7.25	—	7.5	—	7.5	—
2 "	3000	Breast + Protein Milk with 5 per cent Sugar	8.3	—	8.3	—	15.2	—
2 "	5090	Breast Milk	6.3	—	6.4	11.9	18.3	—
2 1/2 "	4050	Breast + Sour Whole Milk with 5 per cent Sugar	7.0	7.5	18.0	28.0	28.0	—
2 "	4250	Breast Milk	7.9	—	8.9	7.9	9.75	—
2 "	3000	Breast + Protein Milk with 5 per cent Sugar	8.3	—	12.3	—	15.3	—
3 "	5090	Breast + Butter Milk with 5 per cent Sugar	11.5	—	14.5	—	11.9	12.0
4 1/2 "	5150	Breast Milk	10.4	—	12.9	—	13.7	12.7
7 "	6420	"	10.7	8.0	8.5	—	12.9	—
7 "	5780	"	10.9	—	10.0	—	15.2	—
7 "	5780	Pasteurized Breast Milk	10.9	—	9.87	—	15.1	—
7 "	5780	Sterilized Breast Milk	8.6	—	11.6	—	16.5	—
9 "	8000	Breast Milk	8.0	—	13.6	—	14.0	—

Table VI.
Rest Nitrogen (in per cent) in the Blood of Bottle-Fed Infants.

Age	Weight in gr.	Feeding	On an Empty Stomach	Following the Intake of Food					
				1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours	6 hours
3 months	4430	$\frac{2}{3}$ Diluted Milk	7.6	9.8	12.2	14.5	—	—	—
4 $\frac{1}{2}$ "	5100	"	5.77	—	16.77	—	17.5	—	12.25
3 "	4000	Whole Cow Milk	7.7	—	8.4	11.2	13.2	—	—
5 "	5220	"	12.2	—	11.4	—	14.8	15.7	16.8
4 $\frac{1}{2}$ "	5190	"	6.04	—	12.9	—	13.9	—	—
7 "	6400	"	16.9	—	9.1	—	13.6	—	15.15
9 "	8000	"	11.6	—	12.6	—	13.6	13.4	12.4
10 "	8060	Pasteurized Whole Milk	9.45	—	12.95	—	16.1	—	13.5
10 "	8060	Sterilized Whole Milk	11.62	—	8.75	—	7.28	—	20.6
12 "	9900	Whole Milk	13.3	9.8	8.96	—	14.4	—	18.2
5 "	5300	Protein Milk with 5 per cent Sugar	12.9	14.2	15.05	—	15.7	—	12.8
5 "	5300	Whole Milk	12.2	—	11.4	—	14.8	—	16.8

found no particular difference in its blood content as dependent on the age of the child and on the food administered. In his opinion there is no great difference between the content of *RN* in the blood of adults and that of children. According to our data the figures on an empty stomach (6—16 mg. per cent) are lower in children than in adults (20—40 mg. per cent).

With respect to the effect of food on the content of *RN* in blood MEYER, HOWLAND, STOLTE, TANAKA and GRALKA have observed an increase of *RN* in blood after an intake of food rich in protein.

According to our data the maximum figures for *RN* (in mg. per cent to 100 cm.³ of blood) are as follows:

following the intake of breast milk — 18,6 mg. per cent

following the intake of $\frac{2}{3}$ diluted milk — 16,7 mg. per cent

Following the intake of breast and protein milk — 20,3 mg. per cent

following the intake of whole cow-milk — 17 to 20 mg. per cent *RN*.

In general the fluctuations are not great, i.e. from 17 to 20 mg. per cent *RN*.

In breast-fed infants the maximum rise occurred in the great majority of cases (in 8 out of 10) 4 hours following the intake of food.

In infants fed on cow milk the maximum rise was more frequently observed to occur in 6 hours' time (in 6 cases out of 9).

Apparently there must be some connection between the content of *RN* in blood and the richness of the milk food in protein; however, yet further investigations are necessary before any final conclusions may be drawn.

It was of interest to determine the ratio between the content of rest nitrogen and the total nitrogen content, i.e.,

$$\frac{RN \times 100}{N}$$

in adults the mean was — 0,66

in infants the mean was — 0,55 on an empty stomach
and 3—4 hours following the intake of food it was:

for breast-fed infants — 0,4—0,6

for infants receiving mixed food — 0,25—0,4

for bottle-fed infants — 0,22—0,4

The conclusions that may be drawn from the present paper are as follows:

1. The age and the general condition of the child have a decided effect on the total of nitrogen in blood.

2. The azotemic curve determined by means of taking blood-tests following the feeding, shows a maximum rise 3—4 hours following the intake of food and a subsequent fall by the end of 5 hours.

3. Mixed foods which are rich in proteins result in a higher maximum content of protein in blood.

4. The content of rest nitrogen in the blood of infants is somewhat lower on an empty stomach (6—16 mg. per cent) than in adults (20—40 mg. per cent).

5. Apparently, there is a certain connection between the content of rest nitrogen in blood and the richness of milk foods in protein, the fluctuations of rest nitrogen being however rather insignificant with respect to the difference of the milk foods.

Literatur.

1. ABDERHALDEN. Lehrbuch der physiolog. Chemie 1929. — 2. COCCHI CESARE. Zentralblatt f. d. g. K. 24. 5296. — 3. CZERNY & KELLER. Des Kindes Ernährung B. I. — 4. FINKELSTEIN. Zentralblatt f. d. g. K. Bd. 21. S. 213. — 5. FINKELSTEIN & JAROS. Zeitschr. f. K. H. K. 49. 55. — 6. GÜNSBERG. Arch. f. K. H. K. 1927. — 7. GÜNSBERG. Jahrbuch f. K. H. K. 117 1—2. — 8. GYORGY & KELLER. Klinische Wochenschr. 8. 1931. — 9. GAROT LUCIUS. Revue française de pédiatrie No 3. 1930 et No 4. 1930. — 10. HERBERT HANS. Klin. Wochenschr. 1932—17. 715. — 11. HELSINGER, W. Archiv für Kinderh. B. 81. H. 1. — 12. HELMREICH. Physiologie des Kindesalters. — 13. KRAVETZ, The Journal of Early Children Age 193 a X 2. — 14. KREBS, H. Klin. Wochenschr. 42. 1744. 1932. 14—35447. *Acta paediatrica*. Vol. XVIII.

- 15. LANGSTEIN & MEYER. Feeding and Metabolism in Infants. — 16. LEVY ERNA. *Revue française Ped.* 4. 1928. — 17. LANGSTEIN & EDELSTEIN. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*. Herausgegeben v. Emil Abderhalden Abt. IV. Teil 9 S. 367—411. — 18. LONDON. *Metabolism in an Animal Organism* 1932. — 19. MASLOV. *The Elements of the Teaching on Child*. Vol. I. — 20. MITCHELL & HAMILTON. *The biochemistry of the amino-acids* 1929. — 21. MÜLLER-STENDEL. *Archiv f. Kinderh.* 1926. Band 79. — 22. MÜLLER-STENDEL. *Archiv f. Kinderh.* J. 9, 131. — 23. NIEMANN. *Archiv f. Kinderh.* 89. 1930. — 24. PARSONS. *The Elements of Biochemistry as Applied to the Physiology of Man*. — 25. PARSONS. *Amers. J. Dis. of child.* 39. 1221—1239. — 26. PINTOZZI. *Zentralblatt für d. g. K.* Bd. 23. 695. — 27. PINTOZZI. *Publ. d. Riv. Clin. Ped.* 353—391. 1929. — 28. PETTES PHILIP. — *Archiv of Pediatr.* 45. 1928. — 29. PFAUNDLER & SCHLOSSMANN. *Handbuch*. Band I. — 30. RAPPOPORT, F. — *Klin. Woche* 1932. 16. 688. — 31. ROBERT MARK. *Pflügers. Arch. f. d. gesamte Physiologie* 1926. S. 95. — 32. ROMINGES-MEYER. *Arch. f. K. H. K.* Bd. 80. 195. — 33. ROMINGES-MEYER-FASOLD. *Arch. f. K. H. K.* 88. 1929. — 34. ROMINGES & H. MEYER. *Arch. f. K. H. K.* 80. 195. — 35. ROMINGES & H. MEYER. *Zeitschr. f. K. H. K.* 1931. 50 B, 5 H. — 36. ROMINGES & H. MEYER. — *Ebenda* 88. 179 — 37. SKEIJAR. *Deuxieme congres international de Pediatria Stockholm* 1930. — 38. SIMONINI ADELCHI. *Clin. Pediatr.* 12. 487—512. *Z. f. d. g. K.* 659. — 39. SEIFERT, A. *Arch. f. K. H. K.* 80. H. 2. 1927. — 40. STEUBER, E. MÜLLER & ALFRED. *Monatschr. f. K. H. K.* Bd. 81. H. 2—3. — 41. STUBER. *Clinical Physiology*.

Dystrophie musculaire progressive et Myotonie congénitale.

Par les

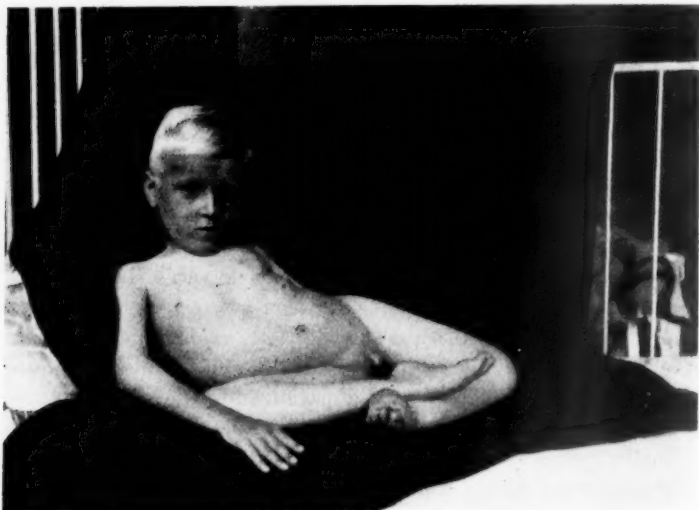
Dr. ERNST GJØRUP et Dr. GEORGE E. SCHROEDER.

Les affections musculaires innées et les affections musculaires qui se relève à une époque plus avancée de l'enfance, ont souvent été l'objet de discussion, aussi bien parmi les pédiâtres que parmi les neurologistes, et les questions auxquelles ils reviennent toujours sont à savoir: d'une part, question touchant l'étiologie et la pathogénèse de ces affections, d'autre part, question de savoir jusqu'à quel point notre science actuelle permet d'établir des types précis ou bien, s'il n'est pas plus sage de les réunir en un seul groupe, en soulignant le caractère distinctif de chaque cas en particulier.

Pour éclaircir ces questions, nous allons d'abord rapporter les quatre cas suivants.

Dans les deux premiers cas, les malades sont frère et soeur. Les parents sont sains, et rien n'indique des dispositions aux maladies nerveuses ni dans la famille immédiate ni chez ses membres plus éloignés. La mère a avorté en 1926 et a eu un enfant en 1927 et l'autre en 1929. Ces deux enfants sont nés au »Rigshospitalet», section B, en temps normal, et naturellement, pesaient 8 livres à leur naissance, mais perdaient du poids au cours de 5 jours, jusqu'à ne plus peser que 2 livres à 2 livres et demie. Tous deux mouraient le 5^e jour et à l'autopsie on ne trouvait qu'un ictère des nouveau-nés. Deux enfants, nés avant nos malades, ainsi qu'un enfant né plus tard sont parfaitement sains.

Le plus âgé des deux frères-et-sœurs est un garçon de 10 ans, né le 19/8 22. Il entre en 1923, à l'âge de 9 mois à l'hôpital pour enfants de Fuglebakken et a séjourné là environ 1 an et demi. Le diagnostic était myotonie congénitale. Le relâchement des muscles était, pour ainsi dire, localisé dans les jambes; car il pouvait bien remuer les doigts de pied, mais ne faisait jamais un mouvement de la partie inférieure ni supérieure des



Cas I.

jambes. En outre, la musculature de la nuque semblait atteinte, car jamais il ne levait la tête. Les bras se mouvaient librement. L'appréciation des réflexes était incertaine, mais il semble, une fois de temps en temps, y avoir eu des faibles réflexes rotuliens.

Il entre à l'hôpital de la Reine Louise le 24/6 25 et a, à cette époque, à peine trois ans. Il ne peut pas lever la tête de l'oreiller, et elle retombe sans force si on la soulève. L'examen neurologique (Dr. SCHROEDER) montre ce qui suit:

Aucun souffrance dans les nerfs craniens. Les extrémités supérieures sont lâches, on ne peut pas provoquer les réflexes tendineux. Il remue assez bien les bras et les jambes, mais il saisit avec incertitude. Pas de contractions, pas de surflexibilité. La musculature dorsale fortement atrophiée, il peut se tenir assis

sans aide, mais dans cette position il se manifeste une forte cyphose. Les extrémités inférieures sont en position batracienne et ne se meuvent que faiblement sous piqure d'aiguille. Forte surflexibilité des articulations des hanches, contractions des genoux et des articulations du pied, qui sont en position équine. On ne peut pas provoquer les réflexes tendineux. Les réflexes plantaires manquent des deux côtés. L'examen des jambes au



Cas I.

moyen des rayons Röntgen montre, en ce qui concerne l'ombre musculaire une atrophie décidée de tous les groupes musculaires. L'ombre des os normale.

Il sort de l'hôpital le $5/9$ 27 et y revient le $6/11$ 31. L'examen dans l'ensemble, le même état qu'auparavant. Extrémités supérieures diffusément atrophiques avec de faibles réflexes tendineux. Aucune fibrillation musculaire. Forte cyphoscoliose. Les extrémités inférieures sont, comme auparavant en position batracienne avec fortes contractions. Aucun trouble de la sensibilité, spécialement pas du sens thermique.

Les organes génitaux remarquablement petits en considération de l'âge du malade.

Un examen de Röntgen montre une diminution d'épaisseur

appréciable des muscles des extrémités inférieures, et en même temps une gracilité des os.

Epicrise: Le diagnostic de l'hôpital de Fuglebakken, avait été, comme nous l'avons dit, myotonie congénitale. Pendant un premier séjour à l'hôpital de la Reine Louise le diagnostic avait également été myotonie congénitale, essentiellement basé sur la position batracienne des jambes et leur lâcheté. Au cours du



Cas II.

second séjour il est particulièrement évident que l'atrophie musculaire des extrémités supérieures s'est accrue et il est, en outre, venu une forte cyphoscoliose.

Cas No. 2.

Tandis que le cas no. 1 a, jusqu'au $2\frac{1}{2}$ 24, été unique dans la famille, cette circonstance est modifiée par la naissance du malade no. 2, qui est soeur du précédent.

Sa maladie se développe exactement de la même manière que celle de son frère. La lâcheté musculaire est remarquée pour la première fois par la mère, quand l'enfant a environ six mois. Elle entre à l'hôpital pour enfants de Fuglebakken le $25/11$ 25

avec le diagnostic myélite. Le diagnostic de l'hôpital est myatonie congénitale. Elle entre à l'hôpital de la Reine Louise le 18/1 26.

Examen neurologique le 26 (Dr. SCHROEDER):

État nutritif bon, elle n'est pas blafarde. Extrémités supérieures: bonne mobilité, forces passables, réflexes tendineux doux. Tronc: manque de force dans la musculature dorsale. Ex-



Cas II.

trémités inférieures: hypertrophie graisseuse, un peu de surflexibilité des hanches, pas de contractions dans l'articulation des genoux. Mobilité active nulle. Pas de réflexes tendineux. Réflexes plantaires voisins du type de Bale. Le diagnostic était myatonie congénitale.

Elle entre de nouveau à l'hôpital de la Reine Louise le 6/11 31. L'examen neurologique (Dr. SCHROEDER) montrait (8/1 31).

Nerfs craniens: rien de particulier. Extrémités supérieures légèrement atrophiques avec faibles réflexes tendineux. Thorax: forte cyphoscoliose du côté droit. Extrémités inférieures: comme auparavant, surflexibilité prononcée des articulations des hanches. Position batracienne. On peut à peine provoquer les réflexes tendineux. Réflexe possible de Babinsky dans le pied droit. Aucun

trouble de la sensibilité ni du sens thermique. Pubescence commençante.

Un examen de Rontgen des extrémités inférieures montrait une diminution appréciable de l'épaisseur de la musculature ainsi qu'une gracilité des os.

Epicrise: Pendant le premier séjour, une myotonie indiscutable, qui maintenant est compliquée d'atrophie des extrémités inférieures et supérieures et d'une forte cyphoscoliose.

Cas No. 3.

C'est un garçon né le 17/9 25 qui a séjourné, en tout, quatre fois à l'hôpital de la Reine Louise.

Sa maladie a commencé alors il n'avait que 7 à 8 jours. Il a eu une affection qui d'après la description de la mère, doit être considérée comme étant un pemphigus, et après que cette affection avait duré quatre jours, l'enfant devenait lâche par tout le corps, ne pouvant mouvoir ni bras ni jambes; il n'y avait que de minimes mouvements de la tête, mais de vifs mouvements des yeux. Après quatre mois, survenaient des contractions rigides des bras, tandis que les jambes restaient paralysées. Peu à peu, les contractions des extrémités supérieures se relâchaient et la mobilité y revenait.

L'examen neurologique 21/1 25 (Dr. SCHROEDER): Nerfs crâniens: état normal, le coin droit de la bouche, cependant, est peut-être un peu pendant. Extrémités supérieures: rien de sûrement anormal. Réflexes des fléchisseurs très vifs, réflexe du triceps douteux. On remarque, seulement quand l'enfant est effrayé, un très léger tremblement des mains. Tronc: paralysie des muscles dorsaux inappréciable. Pas de troubles certains de sphincter. Réflexes abdominaux vraisemblables. Extrémités inférieures lâches, restent en position batracienne comme dans la myotonie; elles sont, en outre, remarquablement grasses. Pas d'atrophie musculaire; Paralysie complète, cependant, pas du pied droit. Les réflexes tendineux et les réflexes plantaires manquent. Pas de modifications évidentes des rapports de sensibilité.

L'examen de Rontgen des extrémités inférieures montrait des contours musculaires très faiblement dessinés aussi bien sur le fémur que sur le crura, ainsi qu'on le voit dans l'atrophie musculaire. Les contours musculaires s'effacent dans la suite sous la couche de graisse que les entoure.

On ne prononce pas de diagnostic définitif. Il n'y avait pas beaucoup de vraisemblance en faveur d'une myélite, mais plutôt possibilité d'une encéphalite.

Pendant le second séjour à l'hôpital, en 1928, on constatait les mêmes phénomènes pathologiques qu'auparavant, mais en même temps une atrophie commençante de la main droite avec arrêt de développement ainsi que paralysie des muscles dorsaux, de telle façon que le malade devait avoir recours, pour se redresser dans son lit, au truc employé par les malades atteints de dystrophie musculaire quand ils veulent se redresser et passer de la position couchée à la position debout. On constate pourtant toujours la position batracienne, la surflexibilité des articulations des hanches, jointes à la paralysie des extrémités inférieures.

Le tableau clinique était toujours atypique, mais on inclinait plutôt, maintenant à penser que c'était une dystrophie musculaire progressive.

Lors d'un 4^e séjour à l'hôpital, en 1931, l'état paraît, dans son ensemble, être le même, ressemblant à une myatonie sur certains points, à une dystrophie musculaire sur d'autres points. La conclusion était, après différentes réflexions, qu'il s'agissait d'une dégénération cordale due à une déféctuosité congénitale, c'est-à-dire une abiotrophie.

Cas no. 4.

Marie L., 12 ans, entre à l'hôpital de la Reine Louise le 24/11 31.

Elle est le no. 1 de trois frères-et-sœurs dont le no. 2, qui a maintenant 10 ans, a été paralysé depuis sa première enfance, doit toujours garder le lit et ne peut pas manger lui-même. Les facultés intellectuelles sont — paraît-il — normales.

Marie L., elle même, a toujours montré une mobilité restreinte, mais son état ne s'est vraiment caractérisé qu'à l'âge d'environ 4 ans, par la tendance qu'elle montrait à tomber en marchant. Elle tombait sur les genoux de façon que les pieds venaient en contact avec le dos.

Pendant quelque temps elle a été traitée par un chiropractien, au commencement avec une apparence de succès; Plus tard l'affection s'est aggravée, et il paraît que les bras, aussi, ont perdu de leur force.

La menstruation s'est manifestée dès le mois de juin 31, alors qu'elle avait à peine 12 ans.

L'examen neurologique (Dr. SCHROEDER) a montré ce qui suit. L'apparence de l'enfant répond à son âge. Pas d'affection des nerfs craniens. Thorax: cypho-scoliose prononcée avec atrophie musculaire. Les extrémités supérieures aussi bien que les extrémités inférieures montrent de l'atrophie musculaire avec contractions fibrillaires. Les réflexes tendineux sont à peine appré-

ciables. Les réflexes plantaires sont de type normal. Rapports de sensibilité également normaux.

Conclusion: un cas typique de dystrophie musculaire progressive où il se trouve sûrement aussi des modifications dans la sécrétion des glandes internes, car on doit reconnaître une puberté précoce (règles précoces, pubescence hâtive d'un type de poils normal et, vraisemblablement, croissance prononcée.

Suivant le désir de professeur MONRAD nous avons communiqué ces quatre cas, parce qu'ils nous semblent donner l'occasion de discuter la question de classification des affections musculaires infantiles qui sont ici prises en considération.

Celles-ci sont: la myotonie congénitale (OPPENHEIM), la dystrophie musculaire progressive (WERDNIG-HOFMANN) et celles que Krabbe a rangées dans un groupe spécial. »congenital, familial, progressive, spinal muscular dystrophie», »a type which is most related to WERNIG-HOFMANN'S type, but congenital».

Si l'on parcourt la littérature médicale traitant ce sujet, on trouve généralement établis les distinctifs suivants entre la maladie d'OPPENHEIM et celle de WERNIG-HOFMANN.

Maladie d'Oppenheim.

1. Congénitale.
2. Non-familiale.
3. Non progressive, mais susceptible de guérison.
4. Pas d'atrophie musculaire.
5. Pas de réaction de dégénération.
6. Réflexes tendineux manifestes.

Maladie de Werdnig-Hofmann.

- Non congénitale.
- Familiale.
- Progressive.
- Atrophie musculaire.
- Réaction de dégénération.
- Réflexes tendineux manquants.

Le groupe de KRABBE, mentionné plus haut est congénital, mais suit, autrement, les criteriums exprimés pour la maladie de WERNIG-HOFMANN.

Les contractions, qu'autrefois on ne pensait trouver que dans la maladie de WERNIG-HOFMANN, ont été trouvés par de nombreux auteurs (HAMBURGER, KATZ, STRANSKY, ARCHANGELSKY et ABRIKOSOFF, GOTT, PFAUNDLER, LEHOCZY, CHENE, COLLIER et WILSON, ULRICH) dans la myotonie congénitale et

ne peuvent pas, pour cette raison, être présentés comme signes distinctifs entre ces deux maladies.

Il en est certainement de même des modifications anatomopathologiques. Les modifications dont il s'agit ici, sont des modifications dans:

1. *La moëlle épinière* où l'on trouve les cellules des cornes antérieures en nombre réduit, et étant en partie le siège de dégénération et atrophie, mais jamais de modifications inflammatoires.

2. *Les nerfs*, surtout les racines antérieures, où l'on constate une diminution des éléments neuroconductibles.

3. *Les muscles*, où le signe le plus caractéristique est une atrophie des fibrilles musculaires telle qu'un nombre plus ou moins grand dans le même faisceau musculaire peut être grandement atrophié, tandis que d'autres sont entièrement normaux. Le tissu conjonctif des muscles peut être plus ou moins augmenté et parfois modifié sclérotiquement.

Dans la plupart des cas qui ont été soumis à l'autopsie, on a trouvé des modifications, tant de la moëlle épinière et des nerfs, que des muscles, parfois, cependant, avec une localisation prédominante ici ou là. Et les cas dans lesquels on déclare avoir constaté des modifications seulement dans le système nerveux, ou seulement dans la musculature, sont si peu nombreux et si incertains, qu'on est en droit de ne pas les prendre en considération.

Il est vrai que quelques auteurs isolés écrivent qu'ils croient pouvoir distinguer les modifications anatomo-pathologiques que l'on rencontre dans la maladie d'OPPENHEIM de celles qu'on trouve dans la maladie de WERDNIG-HOFMANN. C'est ainsi que BIELCHOWSKY écrit au sujet des modifications anatomo-pathologiques que l'on constate dans la maladie d'OPPENHEIM, qu'elles sont caractérisées comme étant un arrêt de développement et ont essentiellement atteint leur limite à la naissance (*tragen die signatur der entwicklungshemmung und sind im wesentlichem bei der geburt abgeschlossen*). Des cinq cas qui forment la base de ces considérations, les cas 1, 2, 4 og 5 sont familiaux et dans les cas 1, 2, et 3 on a constaté l'atro-

phie musculaire. Leur caractère familial aussi bien que l'atrophie musculaire, rendent au plus haut point douteux que ces cas puissent être cliniquement rattachés à la maladie d'OPPENHEIM.

La plus grande partie des auteurs (comme p. ex. ROTHMANN, GOTT, GREENFIELD et STERN, CORNELIA DE LANGE, HOLMES, NEUMANN, ULLRICH) ont même l'opinion que les modifications anatomo-pathologiques sont à ce point identiques, qu'on ne saurait les prendre comme signes distinctifs entre ces deux groupes de maladies.

Nous voyons ainsi que dans la discussion de savoir, jusqu'où ces affections doivent être considérées comme une entité, ou bien doivent être séparées en deux (peut-être trois) maladies différentes, il n'y a, en réalité, que 3 points qui ont de l'intérêt, à savoir: la congénitalité, le caractère familial et leur développement (progression ou guérison).

1. *Congénitalité* Par sa nature même, il pourra souvent y avoir quelque incertitude. Dans les cas où l'affection saute aux yeux aussitôt après la naissance, il n'y a naturellement aucun doute, mais dans les cas où la mère s'aperçoit seulement plus tard que l'enfant manque d'aptitudes mobiles, le doute peut se présenter de savoir à quel point la maladie est innée, mais seulement reconnue plus tard. Mais, même en tenant compte de cette incertitude, il ne saurait être douteux qu'un grand nombre de cas d'atrophie musculaire-spinale progressive sont innés, et ce sont ceux-là que KRABBE range dans un groupe spécial qu'il dénomme atrophie musculaire spinale progressive, familiale et congénitale. Nous reviendrons plus loin sur la question de savoir jusqu'à quel point, à notre avis, il y a une raison de créer un tel groupe. Le plus important est d'établir ici que, comme caractère distinctif entre la maladie d'OPPENHEIM et celle de WERDNIG-HOFMANN, la question de congénitalité ou non-congénitalité est pour ainsi dire sans importance, la maladie d'OPPENHEIM étant toujours congénitale et la maladie de WERDNIG-HOFMANN *pouvant* l'être.

Le premier qui a décrit un cas d'atrophie musculaire progressive, congénitale mais non familiale et a prononcé ce diag-

nostic myatonie congénitale, est autant que nous savons, WIMMER, qui, déjà en 1905, écrit sur son cas »Il me semble naturel de penser qu'il se présente ici cette *resistentia minor*» du protoneurone, qui dans un certain nombre de cas est temporaire et guérissable (Myatonie congénitale) dans d'autres cas, elle est progressive et léthale (Type WERDNIG-HOFMANN). WIMMER formule ici, en réalité, l'opinion à laquelle GOTT et SCHMIDT se rallient en 1912 sur la base d'un cas identique, opinion qui, dans les dernières années a été reconnue comme la seule juste, par presque tous les auteurs, aussi bien parmi les pédiatres que parmi les neurologistes. Que le cas de WIMMER se soit, plus tard, révélé comme familial, car 9 ans plus tard naissait, des même parents un enfant avec la même affection, (cas rapporté par KRABBE) cela ne change rien à la chose. On pense seulement à la possibilité que la mère soit morte avant la naissance du deuxième enfant.

2. Si nous venons ensuite à la question *d'origine familiale*, on se heurte mainte et mainte fois, en parcourant la littérature, à cette circonstance singulière, mais bien significative, que le diagnostic Myatonie congénitale d'OPPENHEIM est prononcé essentiellement en raison de ce que le cas est isolé dans la famille, et parceque, en raison même de la nature de l'affaire, on ne connaît pas son développement. Quand ces deux facteurs sont changés, ce qui n'est pas rare, soit parceque plusieurs cas se produisent dans la famille, soit parceque l'état du malade ne s'améliore pas, mais qu'il survient, au contraire, des atrophies musculaires typiques (ce qui arrive presque toujours quand l'enfant vit assez longtemps), alors, de myatonie congénitale d'OPPENHEIM, le diagnostic change et devient: dystrophie spino-musculaire progressive de WERDNIG-HOFMANN. Comme exemples à l'appui on peut citer les cas de KRABBE 2, 3, 4 et 5, le frère et la soeur dont nous avons parlé, et l'on trouve plusieurs cas semblables dans la littérature.

Les cas dans lesquelles le diagnostic myatonie congénitale est changé en dystrophie spino-musculaire deviennent d'année en année plus et plus rares, soit que les auteurs laissent la

question pendante, soit qu'ils confondent les deux maladies en une.

Si l'on considère qu'une affection peut très bien être familiale, même si l'on n'a réussi à découvrir qu'un seul cas dans la famille, et si l'on a présents à l'esprit les exemples citées plus haut, dont on a, nous l'avons dit, de nombreuses républiques dans la littérature, il faut reconnaître que l'origine familiale n'est pas propre à établir un caractère distinctif entre les deux affections.

3. Enfin il y a la question du *cours de la maladie*. En parcourant la littérature, nous nous sommes particulièrement attachés à trouver des cas de myotonie congénitale parfaitement guéris et surtout, de trouver des cas adultes chez lesquelles cette affection ait été constatée avec certitude pendant leur enfance. Nous n'avons pas réussi à trouver de tels cas indubitables. On trouve bien un certain nombre de malades qui ont appris à marcher et chez lesquelles l'affection a été stationnaire pendant plusieurs années, de telle sorte que la partie intacte du système moteur a pu être exercée jusqu'à un degré relativement élevé, mais la plupart d'entre eux sont morts d'infections des voies respiratoires, ou bien sont de tristes épaves chez lesquels l'analogie avec la dystrophie spinomusculaire progressive est, avec les années, devenue de plus en plus évidente. Si l'on étudie les travaux collectifs importants de date ancienne et récente, on voit que les auteurs ont en vain cherché des cas de guérison. Le seul enfant qui semble avoir gardé une faculté de mobilité complètement libre est celui de HAUSHALTER, un garçon de 12 ans, chez lequel on trouve cependant toujours une atrophie musculaire diffuse et une surflexibilité prononcée.

Si nous revenons à nos quatre malades, il nous semble qu'ils illustrent de manière frappante les considérations que nous avons exprimées ci-dessus.

La transition de la myotonie pure, en apparence, que les deux premiers malades (frère et sœur) présentaient à l'origine, à l'état où se trouve maintenant ces deux mêmes enfants, c'est à dire une dystrophie musculaire prononcée avec cyphoscoliose

grave et le malade no. 3, ou l'atrophie musculaire et la position batracienne était prédominante pendant un certain temps, jusqu'à ce que, plus tard, par suite de l'atrophie musculaire plus localisée dans les extrémités supérieures, on ait été porté à croire qu'il s'agissait d'une dystrophie musculaire atypique en même temps que le 4^e cas ou la dystrophie musculaire semble d'un type plus pur, fait qu'en réalité, on doit considérer ces quatre malades comme des points placés sur la même ligne.

Qu'il ait été parfaitement légitime de prononcer le diagnostic myatonie congénitale pour le premier cas, cela nous paraît indubitable, et en tout cas, il ne s'est présenté, à l'hôpital de la REINE LOUISE aucun cas où ce diagnostic ait pu être prononcé à plus juste titre. En ce qui concerne le second cas, il faut remarquer qu'il était en tous points identique au premier, de sorte que le diagnostic myatonie congénitale aussi pour ce cas, considéré comme cas isolé, aurait été justifié, mais pour les deux cas, il se fait valoir que, d'abord en raison de l'origine familiale reconnue par l'apparition du second cas, et plus tard, en raison du cours de la maladie, il a été nécessaire de changer le diagnostic en dystrophie spino-musculaire progressive.

Plusieurs auteurs (SILBERBERG, BIELCHOWSKY, BADOUIN, BERTI) présentent des troubles du système endocrine comme un facteur étiologique de ces maladies. Chez trois de nos malades on a trouvé des signes de dyscrinie.

Le malade no. 1 qui, malgré son affection musculaire, est, à tout prendre, normal, par rapport à son âge, a des organes génitaux très petits. Sa soeur, malade no. 2 a un commencement de pubescence à l'âge de 7 ans et enfin la malade no. 4 fait preuve d'une puberté précoce.

Nous ne déciderons pas si cette dyscrinie a une importance quelconque au point de vue étiologique, ou si elle doit être considérée comme un phénomène latéral de l'affection principale.

Si, pour terminer, nous devons dire ce que ces quatre cas et l'étude de la littérature nous ont enseigné, le résultat sera:

Au point de vue clinique, il n'y a aucune possibilité de distinguer entre la myotonie congénitale d'OPPENHEIM et la dystrophie musculaire progressive de WERNIG-HOFMANN parce qu'un cas donné, satisfaisant les exigences les plus sévères pour l'établissement de diagnostic myotonie congénitale (c'est à dire qu'il n'est pas familial qu'il n'y a pas atrophie, et que la maladie n'est pas progressive) peut à n'importe quel moment faire défaut sur un ou plusieurs de ces points, soit parce que plusieurs cas se manifestent dans la famille, soit parce qu'une atrophie progressive se produit.

Nous n'avons pas pu trouver dans la littérature, des cas dont la guérison ait été prouvée d'une façon évidente.

Au point de vue anatomo-pathologique les deux maladies forment une entité dont le substratum anatomo-pathologique consiste en modifications du neurone moteur périphérique avec des modifications plus ou moins grandes dans la musculature innervée par lui.

Aussi longtemps que l'étiologie et la pathogenèse des deux maladies seront inconnues, on sera, cela va de soi, dans l'impossibilité de montrer par cette voie, si les deux maladies sont essentiellement différentes ou identiques, mais, peut-être plus tard, une contribution future de facteurs étiologiques comblera cette lacune.

Jusqu'à nouvel ordre, il y a pourtant une vraisemblance prédominante pour que les deux affections soient, en réalité, identiques.

Littératur:

- ALLABEN, GERALD: Journ. Am. med. Ass. 83, 11, 1924. — ARCHANGELSKY und ABRIKOSOFF: Arch. f. Kinderheilk. 56, 101, 1911. — ASHBY: Brit. med. J. p. 1123, 1909. — AUSSET: L'Echo med. du Nord. 12, 143, 1908. — BATTEN: Brain. 26, 147, 1903. —: Brain. 33, 433, 1911. —: Proc. Roy. Soc. vol. 4, part 1, Sect. stud. dis. Child p. 100, 1911. —: Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Neurol. 47, 22 marts 1917. — BATTEN and HOLMES: Brain. 35, 38, 1912—13. — BADOIN: Semaine med. 27, 244, 1907. — BEEVOR: Proc. Soc. Med. London. Neur. Sect. vol. 1, p. 1, 1908.

BEEVOE: Brain. 1907. — BELING: J. nerv. and ment. dis. 460, 1912. — BENJAMIN: Arch. of pediatr. 48, 734, 1931. — BERNHARDT: Neurol. Centralbl. 1907, Hefte 1—2. —: Jahrb. f. Kinderheilk. 76, 579, 1912. —: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 26, 78, 1904. — BERNHEIM-KARRER: Ztschr. f. Kinderheilk. 45, 669, 1928. — BERTI: Pediatria 1905, p. 134. — BIBERGEIL: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 411, 1914. — BIELSCHOWSKI: J. Psychol. and Neurol. 38, 200, 1929. — BING: Med. Klinik: 3, 10, 1907. —: Jahrb. f. Kinderheilk. 68, 649, 1908. — BLOCK: J. Med. Ass. of Georgia 5, 1926. — BODDIN: Arch. f. Kinderheilk.: 88, 1, 1929. — BROUWER en SCHIPPERS: Psychiatr. en Neurolog. Bladen 4 og 5, 1914. — BRUNS: Neurologisch. Centralbl. 1906 p. 544. —: Handbuch der Nervenkrankheiten im Kindesalter. Berlin 1912. — BRUZZARD: Brain. 33, 508, 1911. — CASSIRER: Lewandowsky, Handbuch der Neurologie vol. 2, 1911. (Springer). — CATTANEO: La Clinica mod. 11, 282, 1906. — CHENE: L'atonie congenitale. These 1910. Paris. — COLLIER and WILSON: Brain. 31, 1, 1908. — COLLIER and HOLMES: Brain. 32, 187, 1909. — COLLIER: Proc. Roy. Soc. Med., Neur. sect., 8, 71, 1914—15. — COMBY: Bull. Soc. Ped. de Paris. 1907, p. 249. —: Arch. de Med. des Enfants. 9, 552, 1906. —: Arch. de Med. des Enfants. 21, 86, 1918. — CONCETTI: Riv. di clin. pediatr. 11, 1, 1913. Ref. Monatschr. f. Kinderh. 11, 515, 1913. — FEARNSIDEN: Proc. Roy. Soc. Med. 8, Neurol. Sect. 8, 49, 1914—15. — COOMBS: Brit. med. J. 1, 1414, 1907. — COTTERIL: Edingburgh med. J. p. 519, 1913. — COUNCILMAN and DUNN: Am. J. Dis. Childr. 2, 340, 1911. — COURTNEY: Rev. neurolog. vol. 28, 1921. — CRAMER: Centralbl. f. Pathol. 6, 552, 1895. — GRIFFITH: Arch. f. Kinderheilk. 54, 1910. — GRIFFITH and SPILLER: Am. J. med. Sciences, 142, 165, 1911. — GUTHRIE: Trans. Clinical Soc. 32, 262, 1899. — DAVISON and WEISS: Am. J. Child. Dis. 37, 359, 1929. — DUTHOIT: Arch. de Med. des Enfants: 1912, p. 881. — FABER: Am. J. Dis. Child. 13, 305, 1917. — FOOT: Am. J. Child. Dis. 5, 359, 1913. — GLANZMANN: Schweiz. med. Wochenschr. 1928. — GREENFIELD and STERN: Brain. 50, 652, 1927. — GOTT and SCHMIDT: Zeitschr. f. Kinderheilk. 3, 256, 1912. — HABERMANN: Am. J. Med. Sciences 139, 383, 1910. — HAMBURGER: Klin. Wochenschr. 5, 1712, 1926. — HARTENBERG: Arch. de Neurologie. 1—2, 161, 1909. — HAUSHALTER: Revue de Med. 18, 445, 1898. —: Revue de Neurol. 1900, p. 129. —: Arch. de Med. des Enfants. 23, 133, 1910. — HERTZ and JOHNSON: Proc. Roy. Soc. Med. Clin. Sect. 14 Novb. 1913. — HOFFMANN: Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 3, 427, 1893. —: Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 10, 292, 1897. —: Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 18, 217, 1900. —: Revue de Neurologie. 1901, p. 864. — HOLMES: Am. J. Child. Dis. 20, 405, 1920. — HUNEKENS and BELL: Am. J. Child. Dis. 20, 496, 1920. — IBRAHIM: Handbuch der Kinderheilkunde, Pfaffdler-Schlossman vol. 4, 1924. — JACOBI: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 67, 1920. — JENDRASSIK: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 22, 444, 1902. —: Lewandowsky, Handbuch der Neurologie, Vol. 2. Springer 1924. — JOVANE:

- La *Pediatrics*: 14, 190, 1906. — KATZ: *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 35, 517, 1927. — Arch. f. *Kinderheilk.* 85, 161, 1928. — KAUMHEIMER: *Jahrb. f. Kinderheilk.* 78, Suppl. p. 170, 1913. — KNOX and POWERS: *Southern med. Journ.* 13, 86, 1920. — KRABBE: *Brain*. 43, 166, 1920. — KUNDT: *Diss.* Leipzig. 1905. — LAFFER: *Ohio State med. J.* 5, 609, 1909. (Cf. Griffith). — LAIGNEL-LAVASTINE et VOISIN: *Revue Neurologique*. 26, 46, 1913. — LANGE, CORNELIA DE: *Psychiatrische en Neurologische Bladen* Nr. 1, 1916, p. 3. — Psychiatriche en Neurologische Bladen Nr. 5 og 6, 1919. — LECLERC: *Gaz. des Hopitaux* 30, 1683, 1907. — LEENHARDT et SENTIS: *Arch. de Med. des Enfants* 24, 137, 1921. — LEHOCZY: *Arch. f. Psychiatrie und Nervenheilk.* 71, 491, 1924. — LEREBoullet et BADOUIN: *Bull. de la Soc. des Hopitaux*. 26, 1162, 1909. — LEREBoullet et HEUYER: *Revue Neurologique*. 39, 744, 1923. — LOETSCH: *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 19, 1919. — LUGENBUll: *Deutsch. med. Wochenschr.* 33, 1439, 1907. — MARBURG: *Arbeiten aus dem Neurol. Inst.* 19, 133, 1912. — MENGES: *Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk.* 121, 240, 1931. — MESTROM: *Diss.* Amsterdam, 1911. — MISSEKEY: *These de Lyon* 1908. — MOE, KNUT: *Norsk Magazin for Lægevidenskab* Nr. 12 1930. — MUGLIA: *La Pediatría* 11, 179, 1903. (Ref. Griffith). — NEUMANN: *Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk.* 71, 95, 1921. — OPPENHEIM: *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie*. 8, 232, 1900. — Revue de Neurologie 1901, p. 207 og 192 p. 430. — Berliner Kl. *Wochenschr.* 41, 255, 1904. — Lehrbuch der Nervenkrankheiten Vol. 1, 242. Berlin 1908. — ORBISON: *J. nerv. and mental diseases* 36, 204, 1909. — PEARCE: *Am. J. Diseases Childr.* 20, 393, 1920. — PERITZ: *Die Nervenkrankheiten des Kindesalters*. Leipzig 1932. — POLLACK: *Arch. f. Kinderheilk.* 53, 373, 1910. — Berl. klin. *Wochenschr.* no. 48, p. 2169, 1909. — REUBEN and SERVER: *Arch. of Pediatr.* 48, 130, 1931. — REUSS: *Die Krankheiten der Neugeborenen*. Berlin 1914. — REYER und HELMHOLTZ: *Jahrb. f. Kinderheilk.* 67, 614, 1908. — Münch. med. *Wochenschr.* 1908 p. 824. — ROSENBERG: *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* 31, p. 130, 1906. — ROTHMANN: *Neurol. Centralbl.* 1908 p. 1045. — Monatsschr. f. *Psych. u. Neurol.* 25, Suppl. p. 161, 1909. — SEVESTRE: *Societe de Pediatría* 21 fevr. 1899. *Revue mensuelle des Maladies de l'Enfance* t. 17. — SCHLIVK: *Arch. of Ped.* 27, 34, 1910. — SCHULLER: *Wien. kl. Wochenschr.* 17, 722, 1904. — SHELTON: *Arch. de Med. des Enfants* 1921, no. 3. — SILBERBERG: *Virchows Arch.* 1923 p. 242. — SILVESTRI: *Gazz. degli Osp.* 30, 577, 1909. — SKOOG: *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* 27, 357, 1914. — SCHLAUCK: *Deusch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 67, 1, 1921. — SORGENTE: *La Pediatría* 14, 358, 1906. — SPILLER: *University of Pennsylvania med. Bull.* 16, 342, 1905. — Am. *J. Med. Science*. August 1911, p. 165. — *Brain*. 36, 75, 1913 —14. — STRANSKY: *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 34, 24, 1926. — STOOOS: *Schweiz. med. Wochenschr.* 1928. — THOMPSON: *Brain*. 31, 160, 1908. — THORSPECKEN: *Jahrb. f. Kinderheilk.* 76, 300, 1912. — TOBLER: *Jahrb. f. Kinderheilk.* 66, 33, 1907. — TUTHIL and LEVY: *Am. J. Childr. Dis.* 41, 591,

1931. — ULLRICH: Zeitschr. f. die ges. Neurol. u. Psych. 126, 171, 1930. —
 VARIOT et DEVILLERS: Bull. Soc. de Pédiatr. de Paris 9, 246, 1907. —
 WALGREEN, A.: Medisinsk Revue, Bergen, Jan.—Febr. 1923. — VILLA, DE:
 Arch. de Med. des Enfants 19, 137, 1916. — WERDNIG: Arch. f. Psych.
 22, 437, 1891. —: Arch. f. Psych. 26, 706, 1894. — WHAIT: Proc. Roy.
 Soc. Med. vol. 1, neurol. sect. p. 61, 1907—8. — WIELAND: Schweiz. med.
 Wochenschr. 1924. — WIMMER: Nordisk Tidskrift for Terapi. 4, 193, 1905
 —6. —: Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten 42, 960, 1907. — WYNTER:
 Proc. Roy. Soc. Med. 1, 48, 1907. — WALLE und HOTZ: Jahrb. f. Kinder-
 heilk. 85, 315, 1917. — ZAPPERT: Jahrb. f. Kinderheilk. 74, 216, 1911.
 —: Ergebn. der Inneren Med. u. Kinderheilk. 5, 305. — ZIEHEN: Berl.
 klin. Wochenschr. 45, 1557, 1908.

Lungensequester.

Von

Dr. SIEGFRIED WOLFF, Chefarzt.

Über Lungensequester findet man in den massgebenden Lehrbüchern der inneren Medizin und Kinderheilkunde *nichts*. Will man sich darüber unterrichten, so muss man die Lehrbücher der pathologischen Anatomie studieren, in denen ausführlich die verschiedenen Möglichkeiten und Ursachen der Bildung von Lungensequestern behandelt werden. Der Grund hierfür wird klar, wenn man sich eingehend mit der Literatur befasst. Geht doch daraus hervor, wie die erschöpfende Zusammenstellung von BENNHOLT-THOMSEN¹ ergibt, dass nur ein einziger Fall bisher bekannt ist, der in Heilung überging, ein 2jähriges, von MURALT² 1882 beschriebenes Mädchen. Die übrigen, auch nicht gerade sehr zahlreichen Fälle, wurden, wie auch die neueste Arbeit von WÄTJEN³ zeigt, auf dem Sektionstisch festgestellt.

Die ausserordentliche Seltenheit des Ereignisses dürfte also ohne Weiteres die ausführliche Veröffentlichung des folgenden Falles, den ich vor 1 Jahr zu behandeln hatte, rechtfertigen.

Brigitte F., geb. 8.X. 1923, zu häufigen Katarrhen neigend, aber sonst kräftig und gut entwickelt, hatte im März 1933 eine septische Angina durchgemacht und danach noch lange subfebrile Temperaturen gehabt, war aber ziemlich regelmässig zur Schule

¹ Über sequestrierende Pneumonien im Kindesalter (Metapneumische Lungensequester) Z. Kinderheilkunde 1933 Bd. 55 H. 4.

² Korrespondenzbl. Schweizer Aerzte 1882 No. 10.

³ Zur Kenntnis atyp. Pneumonien im Kindesalter D. m. W. 1934 No. 6.

gegangen. Am 7.VI.33 erkrankte sie an einer Pneumonie, die auf den Hausarzt¹ einen so bedrohlichen Eindruck machte, dass er klinische Behandlung für notwendig, aber den Transport schon für bedenklich hielt.

13.VI. 1933. Aufnahme in die Klinik. Temp. 36,6. Schwerkrankes Kind, angestrenzte Atmung. Stöhnt bei jedem Atemzug und schreit laut vor Schmerzen in der r. Brustseite beim geringsten Husten. Gesicht leichenblass, Lippen schwarzblau, Finger cyanotisch. Puls flatternd, kaum fühlbar, unregelmässig. R. h. von der Scapulamitte an abwärts starke Dämpfung und lautes Bronchialatmen, ebenso in der Achselhöhle und vorn von der Brustwarze abwärts.

Blutstatus: Hgb 100 %, Erythrocyt. 2.450.000, Leukoc. 39.600, Jgd. 8, Stab. 56, Segm. 17, Ly. 7, Mo. 12. Urin: Eiweiss —, Zucker —, Kochsalz —, Sediment: Leukoc. u. Erythr. Dg: Croupöse Pneumonie des r. Mittel- u. Unterlappens. Ther: Antiphlogistinverband, 0,0025 Strophantin intravenös. 0,5 Pantoponlösung subkutan, Sauerstoffinhalation. Ernährung: Limonade mit viel Traubenzucker.

14.VI. 33. Nach sehr unruhiger, nur durch wiederholte Pantopongaben erträglicher Nacht Befinden womöglich noch schlechter. Aber *wenigstens* hohes Fieber bis 40,5°. Puls ein wenig kräftiger, noch sehr unregelmässig. Atmung trotz Pantopon sehr schmerzhaft. Stärkste Schmerzen um die Brustwarze herum. Untersuchung kaum möglich; ergibt gleichen Befund wie gestern. Blutstatus noch stärkere Linksverschiebung. Urin wie gestern. Ther.: 0,003 Strophantin intravenös. Antiphlogistinverbände öfter wiederholt. 20,0 mütterliches Blut intramuscülär, 1,0 Anastil intramusc. 1,0 Transpulmin intramusc. Pantopon nach Bedarf.

15.VI. 33. Befinden unverändert. Schmerzen immer schlimmer, ebenso Cyanose. Puls regelmässig, aber schwach und klein. Die Dämpfung ist kompakter geworden. Atemgeräusch abgeschwächt, Blutstatus wie gestern. Röntgendurchleuchtung ergibt dunklen Schatten über fast der ganzen r. Lunge. *Es fällt eine besondere dunkle Stelle etwa in der Mitte auf.* Ther.: 0,004 Strophantin intravenös, 20 mütterlichen Blutes intramusc. *Punktion der Pleurahöhle:* 40 ccm trübseröser Flüssigkeit. *Im Punktat: massenhaft Pneumococcen. Typ I.* Nach der Punktion kaum erträgliche Schmerzen an der Brustwarze und etwas darunter, nach

¹ Seine Notizen, für die ich Koll. LOEBER-VACHA sehr dankbar bin, lauten:

7.VI. schwerkranker Eindruck; kein deutl. Befund. Omnadin.

8.VI. Balkanol intravenös.

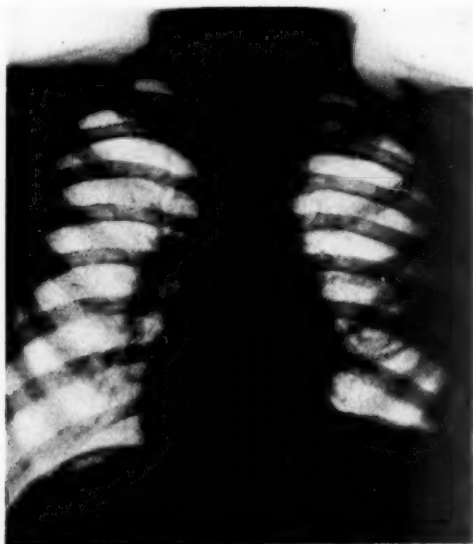
9.VI. Im Sediment Leukoc. + Erythrocyt.

12.VI. Wenig Urin.

Antiphlogistinverband etwas besser. Abends Temp. auf 38° gesunken und Puls besser.

16.VI. 33. Etwas besser, braucht nicht so viel Pantopon. Nacht war auch leidlich, schlief nach 1 Tabl. Noctal. Blutstatus und Urin unverändert. 0,005 Strophantin intravenös.

17.VI. 33. Schmerzen heftiger. Starke Dämpfung zeigt grösseres Exsudat an. Leukocytose 45,000. Stärkste Linksverschiebung. Urin wie bisher.



Brigitte F. 17.VIII. 1933.

19.VI. 33. Weiter sehr unruhig. Im Übrigen gleicher Befund im Blut und Urin. *Röntgendurchleuchtung* ergibt totale Verschattung der r. Seite und wieder die dunkle Stelle in der Mitte, jetzt aber grösser, etwa 5 Mk-Stück gross. *Punktion der Pleurahöhle*: 200 ccm blutig-eitrig Flüssigkeit. Im Punktat: Pneumococci. Spülung der Pleurahöhle mit 1 % Optochinlösung und zuletzt Injektion von 30,0 5 % Optochinlösung in die Pleura.

20.VI. 33. Nach guter Nacht besseres Befinden. Leukocytose zurückgegangen auf 23,000. Linksverschiebung unverändert sehr stark. *Kochsalz im Urin normal* zeigt die Heilung der Pneumonie an. Puls gut. Weiter Antiphlogistinverbände.

In den folgenden Tagen ist das Befinden besser. Das Kind nimmt mehr Nahrung zu sich, Puls und Atmung und Blutstatus werden wesentlich besser. Doch klagt das Kind beim Husten weiter über die Schmerzen um die Brustwarze und wiederholte Durchleuchtungen zeigen noch vorhandenen Erguss und durch die bei den Punktionen eingedrungene Luft noch deutlicher als vorher die dunkle Stelle im Mittellappen an. *Im Auswurf Reinkultur von Pneumococcen.*



Brigitte F. 27.VIII. 1934.

Die Punktionen der Pleurahöhle am 26.VI, und 1.VII. ergeben je 250 ccm dicken Eiters. Im Anschluss an die Punktion am 1.VII. wird nach dem Vorgange von EUGENIO SCHWARZ¹ 50,0 einer 5 % Natr.taurochol.-Lösung in die Pleurahöhle injiziert. Jedes Mal nach Entleerung des Eiters bessern sich Befinden und Blutstatus zusehends, um nach einigen Tagen wieder schlechter zu werden.

Am 4.VII. ist durch Punktion kein Eiter zu entleeren, so-

¹ EUGENIO SCHWARZ: Über d. Bhdlg. d. eitr. Pleuritis im Kindesalter mit Natriumtaurocholat. Kipra. 3. Jahrg. H. 12.

dass anzunehmen ist — da der übrige, auch röntgenologische Befund nicht für Heilung spricht — dass sich dicke Fibringerinnsel gebildet haben. Diese Annahme wird bestätigt am

7.VII. durch die *Operation* (Dr. WOLFF), die in Rippenresektion besteht, zu der trotz des relativen Wohlbefindens des Kindes das sehr schlechte Blutbild die Indikation abgegeben hat. Es wurden etwa 200 ccm Eiter und grosse Mengen dicker Fibringerinnsel entleert. Nach der Operation sofortiger Temperaturabfall, Wohlbefinden, Besserung des Blutbildes.

Beim 2. Verbandwechsel am

14.VII. zeigt sich in der Wundhöhle ein grösseres Gebilde, das erst als Fibringerinnsel angesehen wird. Mit der Kornzange wird es entfernt. Es ist 11 cm breit, 5 cm hoch und etwa 3 cm dick, sieht fleischartig aus mit spiegelndem Überzug. Lungengewebe?

Schwimmt nicht im Wasser.

Untersuchungsbefund (Prof. BERGLINGER, Jena): Vollständig nekrotisches Lungengewebe mit einer demarkierende Entzündung am Rande der Nekrosen, sogen. *Lungensequester*.

Die weitere Heilung erfolgt ohne jede Komplikation. Am 44. Tage nach der Operation ist die Wunde geheilt, und das Kind, das in dieser Zeit 4 kg zugenommen hatte, wird am 20.VIII. 33 geheilt entlassen. Es hat dann bis zur letzten Nachuntersuchung am

27.VIII. 34, also in 1 Jahr, weitere 8 kg zugenommen und sieht blühend aus, war nicht mehr krank.

Über die Ursachen der Sequesterbildungen und über ihr Vorkommen entnehmen wir der pathologischen Anatomie Folgendes: HERXHEIMER¹ schreibt, dass demarkierende Eiterungen, die am Knochen relativ häufig sind, sich nicht selten an eiternde, embolische Infarkte anschliessen können, wobei zu bemerken sei, dass die Chance der Heilung an den inneren Organen nicht sehr günstig sei und auch BEITZKE² gibt an, dass der Ausgang der fibrinösen Pneumonie in umschriebene, aputride Nekrose mit evtl. Sequesterbildung sehr selten sei. Der Herd könne einem anaemischen Infarkt gleichen, und die zugehörigen Gefässe seien durch Thrombose bzw. Embolie verschlossen. Auch nach LAUCHE³ gehört der Ausgang der lobären Pneumonie in

¹ SCHMAUS: Grundriss der pathol. Anat. 8. Aufl. S. 111.

² ASCHOFF: Patholog. Anatomie II. Band S. 326.

³ Handbuch der spez. pathol. Anat. u. Histol. III. Bd. I. Teil. S. 758, S. 846, S. 856, S. 882.

»aputride anaemische Nekrosen« zu den seltenen Ereignissen. Er meint, dass solche Nekrosen wahrscheinlich entstehen, wenn die schon im Verlauf einer jeden fibrinösen Pneumonie vorkommenden Thrombenbildungen in grösseren Gefässen so ausgedehnt auftreten, dass mehr oder weniger grosse Bezirke des Lungengewebes ganz von der Blutzufuhr abgeschnitten werden. Solche Infarkte können vor allem an den scharfen Rändern der Lunge auftreten. Eine Verwechselung mit Abscessen sei um so eher möglich, als bald nach Absterben des infarzierten Stückes eine eitrige Demarkierung einträte, die zu einer mehr oder weniger vollständigen Loslösung des nekrotischen Bezirkes, zu einer *Sequesterbildung*, führe. Die anaemische Nekrose muss scharf von der sogen. Pneumomalazie getrennt werden, weil es sich ja nicht um Erweichung sondern um Demarkierung eines festen, derbelastischen Gewebstückes handelt, das seine feste Konsistenz auch nach der Ablösung von der Umgebung behält. Auch bei der dissezierenden Pneumonie gibt es Sequesterbildungen. Diese sind aber nicht durch Verlegung der Gefässe abgestorben, sondern durch eitrige Einschmelzungen der umgebenden bindegewebigen Septen von dem übrigen Lungengewebe abgetrennt worden. Die Nekrose der Alveolarwände kann nach LAUCHE verschiedene Ursachen haben: 1. länger dauernde Aufhebung des Kreislaufes durch Thrombose oder Stase. 2. starke direkte Giftwirkung von belebten Eitererregern oder auch von andern giftigen Stoffen z. B. von Kampfgas.

Das tote Lungengewebe wird entweder eingeschmolzen, sodass ein Abscess entsteht; meist aber genügen die in den Geweben vorhandenen Fermente nicht zur Verflüssigung; dazu sind zahlreiche Leukocyten nötig. Es kommt daher nach dem Absterben grösserer Lungenbezirke zunächst nur zu einer Auflösung der Randteile mit Demarkation und Sequesterbildung. Die eitrige Einschmelzung geht dann oft aus von dem infizierten Embolus, der an der hiluswärts gelegenen Spitze des kegelförmigen Infarktes liegt, und breitet sich von hier aus zunächst in den Septen, die meist den Infarkt begrenzen, aus. Dadurch entsteht eine Demarkationszone, die bald den mittleren Teil des Infarktes von der Umgebung ablöst. Dadurch

entstehen dann Sequester, die bei subpleuralem Sitze des Herdes in die Brusthöhle abgestossen werden können. Nach CEELLEN¹ kann durch Vereiterung eines sequestrierten infarzierten Gewebeabschnittes eitrige Pleuritis und Empyem entstehen.

Überlegen wir nun, welches die Ursache der Sequesterbildung im vorliegenden Falle war, so ergeben sich folgende Möglichkeiten:

I. Es könnte sich um eine besonders starke Giftwirkung im Sinne LAUCHES handeln. Das ist in diesem Falle nicht von der Hand zu weisen, weil ja die im Exudat nachgewiesenen Pneumococcen zu dem besonders giftigen Typ I gehörten.

II. Die Wirkung einer langen Stase erscheint am unwahrscheinlichsten, weil ja der pneumonische Prozess garnicht so lange gedauert hat. Das Kind wurde am 7.VI. 1933 krank und bereits am 15.VI. sah man beim Röntgen die dunkle Stelle, an der, wie sich später herausstellte, der Sequester gesessen hatte. Von einer langen Stase kann also keine Rede sein.

III. Es könnte sich im Anschluss an die im März 1933 überstandene septische Angina ein kleiner Infarkt oder eine kleine Thrombose entwickelt haben, die dann im Anschluss an die schwere Pneumonie zur Sequestrierung geführt haben. Diese, wenn auch vielleicht kleinen Ausschaltungen von Lungenteilen könnten sogar einen locus minor. resist. für die Entwicklung der Pneumonie gebildet haben. Für diese Möglichkeit spricht die Tatsache, dass das Kind noch sehr lange nach Ablauf der Angina — die Mutter meint bis zum Beginn der Pneumonie — bei Stichproben, die die Mutter machte, subfebrile Temperature aufwies. Es könnte, auch auf diese Weise erklärbar und mit denselben Folgen, sich aber auch um

IV. eine Embolie im Anschluss an die intravenöse Injektion bei der Angina im März 1933 gehandelt haben. Auch dadurch wäre ein vielleicht erst kleines Stück Lunge ausgeschaltet worden, hätte auch einen Loc. min. resist. für die Ansiedlung der Pneumococcen gebildet und wäre dann viel-

¹ Handbuch d. spez. pathol. Anat. u. Histol. III. Bd. III. Teil.

leicht infolge der starken Giftwirkungen der Pneumococcen abgestossen worden.

V. Es könnte aber auch die Sequestrierung durch die fast bei jeder Pneumonie vorhandenen Thrombosen mit Übergreifen des langdauernden Empyems auf das abgestorbene Gewebe erfolgt sein. Das erscheint deswegen unwahrscheinlich, weil der Sequester, als den wir nachträglich den besonders dunklen Fleck innerhalb der verschatteten r. Lungen-*seite* bei der Durchleuchtung erkennen, bereits 8 Tage nach Beginn der Erkrankung da war, zu einer Zeit also, als die Punktion nur 40 ccm Eiter ergab.

Wir glauben, dass die Deutung IV am wahrscheinlichsten ist und zwar deshalb, weil das Kind im Anschluss an die intravenöse Injektion, die die septische Angina allerdings schlagartig beseitigte, sofort einen sehr starken, direkt beängstigenden und langdauernden Hustenanfall bekam.

Die ausserordentliche Seltenheit des Ereignisses dürfte die ausführliche Publikation rechtfertigen.¹ Von besonderem Interesse dürften auch die Röntgenbilder sein. Leider konnten, da der Apparat der Klinik nur für Durchleuchtungen brauchbar ist, keine Aufnahmen während des schweren Zustandes mit dem noch an Ort und Stelle befindlichen Sequester gemacht werden. Die 1. *Aufnahme* wurde am 17.VIII.33 gemacht, also wenige Tage vor der Entlassung, nachdem die Operationswunde geheilt war. Man sieht darauf deutlich die grosse Narbe in der Mitte der rechten Lunge. Im Übrigen hat die Lunge sich gut ausgedehnt. Auch auf der 2. *Aufnahme* vom 12.X.1933 sieht man noch deutlich die Narbe. Dagegen zeigt das am 27.VIII.1934 aufgenommene Röntgenbild, dass die *Lunge vollkommen geheilt* ist. Von einer Narbe ist nichts mehr zu sehen. Auch perkutorisch und auskultatorisch war kein Unterschied gegenüber der linken Seite und keine Abweichung von einem normalen Lungenbefund zu erheben.

¹ Die biologische Leukocytenkurve nach Schilling, die auch den Ausschlag zur Operation gab, erscheint in einer Arbeit »Lebenswichtige Entscheidungen durch das Blutbild« in der Med. Welt 1935.

Es handelt sich also um einen völlig geheilten Fall einer ausgedehnten Lungensequestration. Dass keine Lungenfistel entstand, woran man im ersten Augenblick, als man ein so grosses Stück abgestossener Lunge sah, denken musste, liegt natürlich daran, dass der Sequester erst nach der Demarkation abgestossen wurde, die eine Naturheilung mit zweckmässigem Verschluss von Gefässen und Lungengewebe darstellt.

Case of anemia in the new-born.

By

E. MANNHEIMER.

Cases of anemia in the new-born have not been published in the pediatric literature until recent years, undoubtedly owing to the great rarity of the disease. As late as in 1917, when LICHTENSTEIN published his work on Haematological studies on premature children, he stated that there had hitherto been no certain cases of congenital anemia. In 1919 ECKLIN published the first case, and since that time between 25 and 30 cases have been published. Common to them all is that, within a short time immediately following partus, anemia was diagnosed, usually at a very advanced stage. In the majority of cases it was noticed that, even at the time of birth, the child in question was paler than usual. In the blood examination, which was usually made within the first week post partum (in a couple of cases during the second week), low values for the red blood corpuscles (390,000—2,5 mill. per mm³), haemoglobin values between 8 % and 48 %, and often considerable leucocytosis were found. In the great majority of cases a great number of normoblasts and megaloblasts were present in the blood, and with regard to the white blood corpuscles, numerous embryonal forms of both myeloid and lymphatic nature were also found. Further, it is common to all the cases that no cause could be found for the anemia. W. R. gave negative results both in parents and children, the

mothers were well during pregnancy, and apart from the anemia, the children showed no symptoms indicating any organic disease; or, in other words, the anemia must be considered primary. With the exception of the opinions held by BLACKFAN, DIAMOND and BATY, and by PÉRU and his collaborators, it is generally considered that anemia in the new-born is well delimited from both congenital hydrops with erythroblastosis, and from anemia in icterus familiaris gravis. Several names have been proposed for this disease: Primäre Anämie des Neugeborenen (STRANSKY), Congenital anemia (McCLELLAND), (PASACHOFF and WILSON), Anemia pseudoleucaemica neonati (HOTZ).

A closer study of these cases makes it obvious, however, that there can be no question of a uniform picture of the disease. There is a lack of agreement, *inter alia*, as to the occurrence of icterus, enlargement of the liver and spleen, and as to the degree of leucocytosis. To take icterus first, in two cases, ECKLIN 1919 and HOTZ 1934, it was considerably greater than is normal; in the majority of the other cases it appeared during the first few days and was of normal strength; in some cases it was entirely absent; and in some cases there are no particulars concerning it. In ECKLIN's case it is of interest that a sister had died of icterus familiaris gravis at the age of 17 days, a fact which, with the pathological icterus condition just referred to, makes it problematic whether ECKLIN's case should be included here at all, and not considered a case of icterus familiaris gravis which had unexpectedly recovered. In that case DONALLY of U. S. A. and SÜSSTRUNK of Germany would share the honour of being the first to publish — both in 1924 — cases of primary anemia in the new-born. In all the cases where any information on the point was available, the liver was palpable, but only in a couple of cases was any considerable enlargement found (SÜSSTRUNK), (HOTZ). With regard to the spleen, it was palpable in the majority of cases, but only in ECKLIN's and HOTZ's cases was any appreciable enlargement observed. In six cases it was not palpable (BONAR), (NORDGREN), (CA-

NINO), (EHRMANN), (ÅKERRÉN), (GREENTHAL). With reference to the degree of leucocytosis, it reached high values in the cases of Nordgren and Youland (94,000), SANFORD (68,000), and ÅKERRÉN (60,000). For the majority of authors it remained at about 20,000, and with some a low value for the white blood corpuscles was met with (SCHLEUSSING), (SEGAR and STOEFFER), (HOTZ).

The prognosis was good in the majority of the cases, but five proved fatal. The therapy employed was varied: iron, blood transfusions, intramuscular and intraperitoneal blood injections, and in one case (HOTZ) liver preparation in intramuscular injections. As the cases which were subjected to therapeutic measures in some form recovered in a considerably shorter time than the non-treated cases, it is extremely probable that the treatment had a certain effect; but it must be stated that not a few cases recovered without any therapy whatever, among others those of DONALLY, SANFORD, BONAR, ABT. The time varied between two months and a full year.

The fatal cases (SÜSSTRUNK), (SCHLEUSSING), (NORDGREN), (PASACHOFF and WILSON) and (YOULAND) are, quite naturally, of special interest, as post mortem findings might contribute to the solution of the etiology of this disease. Post mortems were made in all these cases. It is common for them all however that, apart from the high degree of anemia, the results were rather poor.

In SÜSSTRUNK's case pronounced hemosiderosis in, and enlargement of the liver and spleen were found, but otherwise nothing of interest. SCHLEUSSING's case showed pronounced islands of blood formation, not only in the liver, spleen and bone marrow, but also in the kidneys, lungs, pancreas, suprarenal capsules and lymphatic glands. Further, moderate hemosiderosis was found in the liver. As the post mortem findings, as far as the blood formation was concerned, agreed with what is found during a period within the latter half of fetal life, the author draws the conclusion that it is a question of imperfect development of the hematopoietic apparatus. SCHLEUSSING writes
"Der Blutbildungsapparat wurde, wenn man so sagen darf,

noch während seiner Entwicklung von der Geburt überrascht². This conclusions must, however, be incorrect. As LICHTENSTEIN and others have shown, by means of blood examinations on newborn premature children, the result of an interruption of the latter half of fetal life is by no means a state of anemia comparable with that found in these cases of congenital anemia.

At the post mortem of YOULAND's case, apart from a large spleen, undoubted myeloid hyperplasia was found in the tonsils and in the other lymphoid tissues, which led YOULAND to interpret his case as one of leucemia, and to assume the etiology for other cases of this disease, a conclusion which makes it doubtful whether this case ought to be included here at all.

Finally, ÅKERRÉN has advanced the suggestion that these cases of anemia are a result of infection, and in support of this assumption he advanced, *inter alia*, the high sedimentation reaction (63 mm.) It will only be pointed out here that in cases of high degrees of anemia, even without infection, in adults the sedimentation reaction is considerably increased.

Before I proceed to describe one more case of anemia in the new-born it must be pointed out that this short survey of literature on this subject makes no pretensions to completeness. Reference should be made *inter alia* to the works of (Abt), (Stransky), (Åkerrén), and (PASACHOFF and WILSON), where the available cases are found arranged in tabular form.

Description of the case.

J. no. 714/34. Male child A. J., 11 days old. Admitted 24/10 1934. from Infants' Department of the General Maternity Hospital in Stockholm, patient of Doctor Curt Gyllenswärd under the diagnosis: congenital erythroblastosis.

Family History: Mother, a cook on a boat, unmarried. 4 children previously all by different fathers. The eldest child, aged 14, is psychically weak: the next two, girls of 12 and 11 years, both mentally deficient and under care at institutions. The fourth child healthy — as far as the mother knows — and

in a children's home. The mother has been strong and healthy all her life. During the last pregnancy she was also in good health, no albumen in the urine. During the delivery, the course of which was otherwise normal, moderate hydramnion was observed. Lues emphatically denied. Wasserman reaction in the blood neg. ^{27/10} 1934. An examination of the mother revealed no other sign of organic disease than slight anemia, which yielded to treatment with Fe and As. Father cannot be found. For the rest, nothing of hereditary interest.

Anamnesis: Weight at birth 3760 gr. Full-term child. Breast fed. During the first few days received additional milk from a foster-mother, but since then the mother's milk has been sufficient. Loss of weight to 3510 gr. (^{17/10}) at first, then stationary till admittance. Very pale ever since birth, colour waxen. Over the whole body blue-grey spots the size of a threepenny-piece. In spite of its bad colour, the child's general condition strikingly good. Sucks strongly. Sleeps well. Cries loudly. Temp. normal. Normal stools about twice daily. No bleeding from mouth, nose or rectum. Urine: yellow, clear.

No icterus. For the state of the blood and therapy before admission, see below.

Status: ^{21/10} 1934. Length 54 cm. Weight 3500 gr. General condition unaffected. No dyspnoea. No nostril breathing. The eyes not veiled. Cries strongly. Body fairly well developed. Turgor and tonus normal. General colour waxen, pale. Lips almost colourless. Numerous blue-grey spots in size nearly up to that of a threepenny-bit on the face, less numerous on the extremities and trunk. They appear to be in the subcutis and to be marks after subcutaneous bleeding. Conjunctivae pale. On the right upper eye-lid a red intertriginous patch. On both buttocks blue-blacks infiltrations (marks from earlier intramuscular blood injections). No rash otherwise. No desquamation.

Lymphatic glands: none palpable.

Skeleton: Circumference of head: 35 cm. Chest measurement: 35 cm. No craniotabes. Large fontanelles 4 × 3.5 cm. not tensed.

Lungs: No vuffling. Breathing sounds vesicular everywhere. No additional sounds.

Heart: No voussure. Limits normal. Systolic murmurs heard with equal strength over the whole heart, undiminished in sitting position. Second pulmonary tone not accentuated. No arrhythmia.

Abdomen: soft everywhere. *Liver palpable down to the navel plane. Spleen with a soft front surface palpable down to the navel plane.* For the rest no resistances palpable.

External genitalia: phimosis, for the rest nothing noteworthy.

Reflexes: Patellar weak found bilaterally. Abdomen normal. Achilles negative bilaterally. Babinski negative. Pupils round of equal size, react normally to light.

Cavity of the mouth: inside of lips dry, coated with a white, dry substance. Tongue dry, also coated. Mucous membrane not reddened, strikingly pale.

Urine: clear yellow, reaction neutral. Albumin: 0. Reducing substance: 0. *Sediment:* macr. slight, micr. white blood corpuscles 15—20 per field of vision, red blood corpuscles, no cylinders. *Urobilin:* 0. *Hammersten's reaction* on gall colour substance: negative. No gall pigment.

Faeces: Weber negative.

Blood status, see below.

During the child's stay in hospital its condition at first appeared fairly critical. Its general condition was, however, remarkably good in view of the very severe anemia. The child, which had had breast milk from the mother the whole time, had sucked without difficulty from the beginning. Its weight increased uninterruptedly. On admission it was 3500 gr. and on discharge, when the child was 3 months old, had increased to 5910 gr. (Post examination $^{8/2}$ 1935: 6400 gr.) The blue-grey spots of the skin, described above, very soon disappeared. On the other hand the pale colour of the skin persisted longer, although at $2\frac{1}{2}$ months the child had the rosy colour characteristic of the healthy breast-fed child. The enlargement of the liver and spleen found on admission decreased slowly: on discharge on $^{14/1}$ 1935 the liver and spleen were palpated on the same plane, about $\frac{1}{2}$ a finger's breadth below the border of the thorax. (At post examination $^{8/2}$ 1935 the liver was palpated immediately below arcus. The spleen was then not palpable). Examinations of the urine made every week showed normal conditions; the increased number of white blood corpuscles in the sediment which were present at the time of admission disappeared a couple of days later. Temperature normal the whole time.

Blood Examination: Wasserman's reaction in the blood: $^{30/10}$ 1934: negative. Fåhræus sedimentation reaction (micro method): $^{28/10}$ 1934: 50 mm. 1 hour $^{26/11}$ 1934 25 mm., $^{13/1}$ 1935 8 mm.

Thrombocytes: $^{24/10}$ 1934: 497,000 mm^3 ; $^{31/10}$ 1934: 336,000 mm^3 .

Reticulocytes: $^{24/10}$ 1934: 8—10 %. $^{10/12}$ 1934: $2\frac{1}{2}$ %. $^{14/1}$ 1935: $1\frac{1}{2}$ %.

Bleeding time according to DUKE: $^{24/10}$ 1934: 2.5 min. Coagulation time according to BÜRKER: $^{24/10}$ 1934: 4—4.5 min.

Blood Examinations.

Date	Hemoglob. Auertheth. %	R. B. C. mill./mm. ³	Index	W. B. C. per mm. ³	Neutrophiles				Shift to the left %	eosinoph.	basophil.	lymphoblasts	lymphocytes	monocytes	normoblasts per 100 W. B. C.	Remarks
					Mye- locyt.	Meta- mye- locyt.	Band- cells	Seg- ment								
1934																
16.10	66	3.2	1.0	16,400	1 1/2	3	14	31 1/2	37 1/2	2	0	0	48	0	1 1/2	anisocyt. polychromasi, poikilocytos.
24.10	26	1.01	1.3	42,000	16 1/2	14 2/3	13 2/3	22 2/3	65.8	2 2/3	1/3	4	25 2/3	0	21 2/3	anisocyt. polychromo- masi, poikilocytos.
25.10	22	1.02	1.1	63,800	11 1/3	5 1/3	20 2/3	27	58	2 2/3	0	16 2/3	16 2/3	0	24	anisocyt. polychromo- masi, poikilocytos.
26.10	24	1.03	1.2	21,200	7 1/3	8	9 1/3	40 2/3	39.6	1 2/3	1 1/3	2 1/3	15	1 3/4	14	anisocyt. polychromo- masi.
27.10	17	0.95	0.9	25,400	4 2/3	6 2/3	20	39 1/3	45	1 2/3	1/3	1 1/3	27	0	24	anisocytos, poikilocyt.
31.10	34	2.06	0.8	14,800	5 1/2	5	10 1/2	26	45	4 1/2	0	3	45 1/2	0	1 1/2	anisocytos.
4.11	30	3.34	0.5	16,800	3 2/3	7	15	29 1/3	47	3 2/3	1/3	9 2/3	31 1/3	0	0	anisocytos, poikilocyt.
9.11	44	2.94	0.75	11,200	3 1/3	2	7	27	31	4 1/2	1	6 2/3	48 1/3	1 1/2	0	—
23.11	40	2.13	0.9	9,000	—	1/3	2	10	17	4 1/2	0	1 1/3	80 1/3	1 2/3	1	anisocytos, poikilocyt.
7.12	44	2.65	0.8	7,600	1	3	1	10	20	5 1/2	0	0	79 1/3	1/2	5	anisocytos.
17.12	52	3.13	0.8	6,000	1 1/3	1 1/3	3 1/3	20 1/3	20	5	0	0	64 2/3	0	2/3	anisocytos.
1935																
7.1	62	3.64	0.8	5,400	0	0	1 1/3	16	12	7 1/2	0	0	72 1/2	2 1/2	0	—
14.1	71	4.14	0.8	7,200	0	0	1	8 1/2	10	6 1/2	0	0	79	5	0	—
28.2	81	4.51	0.9	9,200	0	1/2	1 1/2	18	6	2 1/2	0	0	70 1/2	8	0	—

¹ The physiological conditions immediately after birth must be borne in mind when judging the figure.

Retraction of coagulum: began after 20 mins. complete after 40 mins.

Bone-marrow punctures (made and judged by Dr N. G. NORDENSON, Stockholm). On two different occasions punctures of bone marrow from the epiphysis of the upper tibia. Dr NORDENSON gave the following reports:

1) ²⁵/₁₀ 1934: Marrow, containing abundant cells, characterised by enormous activity both in the myeloic and erythroseries. Mitoses very numerous. Myeloblasts are appreciably increased (12 %). Myelocytes are increased in relation to "Jungkernig", and exhibit partially signs of degeneration with remarkable nuclei formations. Ferrata's cells are increased and show degenerative changes. Nuclei-bearing red blood corpuscles are present to a number of 1228 in 400 counted white cell elements. This report is based on comparisons with what I have found to be normal in somewhat older individuals. I can make no certain special diagnosis, as I have not material for comparison. A general diagnosis for orientation would be: erythroblast — myeloic tibia marrow.

2) ¹⁹/₁₂ 1934: Myeloic — normoblast marrow. The myeloic series shows nothing abnormal, with the exception of a very inconsiderable increase of the myeloblasts (normal in such a young child). The mitoses in this series are somewhat sparse. In the normoblast series the mitoses are fairly numerous. We have here a number of very young elements which may possibly be erythrogonia. In comparison with the preceding puncture, one is struck by the fact that the activity in the tibia marrow has decreased very considerably, though there are a number of mitoses, especially in the normoblast system. *Diagnosis*: Myeloic erythroblast tibia marrow.

Therapy: ¹⁷/₁₀ 1934: (at 4 days) 15 cc. blood from the mother were given intramuscularly at the General Maternity Hospital in Stockholm. After admission to the children's hospital blood from the mother was given intraperitoneally in quantities varying from 55—65 cc. at the age of 12, 13, 14 and 15 days, in view of the danger that the anemia would prove fatal. On the 21st day, 80 cc. of blood from the mother were given intraperitoneally for the same reason. At 13 days treatment with Ferrum Reductum 0,10 grams three times daily was begun, the dose being increased 14 days later to 0,20 three times daily. Further on ³⁰/₁₁ 1934 copper sulphate was given in doses of 4 mgr. four times daily (corresponding to 1 mgr. metallic copper per dose). On ¹⁸/₁₂ 1934 (at 10 weeks) both Fe and Cu were stopped, and on the following day a concentrated liver preparation, Heptomin,

was given in intramuscular injections ($\frac{1}{2}$ amp. = 1 cc.) the dose being repeated after 2 days. The child received no medicinal treatment subsequently.

Epicrisis.

This is a case of anemia in the new-born. It is true that the first blood test was taken on the 3rd day, but even at birth the patient was extremely pale. Thus a not inconsiderable anemia was undoubtedly present even a birth. The first blood test showed moderate anemia with Hb 66 % and red corpuscles = 3,2 mill. per mm^3 . Differential calculation showed fairly normal conditions with only some isolated normoblasts and a shift to the left = 37 %. The number of the white corpuscles was 16,400. No blood examination was then made until, on the 11th day of life, the patient was admitted to the children's hospital, when it proved that the blood picture had changed, it being found that the anemia had become appreciably aggravated. (11th day Hb = 26 %, 14th day Hb = 17 %. Corresponding figures for red corpuscles 1,01 mill. and 950,000 per mm^3 respectively). The white corpuscles had increased in number considerably, so that on the 13th day they had reached their punctum maximum = 63,800 per mm^3 . Further the differential calculation showed the following: the shift to the left had increased to 65,8 %. Both myelocytes and lymphoblasts in the preparation were particularly abundant, and as regards the red corpuscles picture, it exhibited *a large number of nucleus-bearing red corpuscles* (on 13th and 15th days of life, 24 normoblasts per 100 counted white corpuscles). Further strong polychromasia, poikilocytosis and anisocytosis. With regard to the oxydase reaction, it is noticed that the percentage of myeloic cells is too low throughout, which will probably be explained by the fact that, owing to their badly stainable grains, myelocytes give no certain positive reaction. The reticulocytes were obviously increased (for the rest see the above table). The spleen and liver were palpable down to the navel plane.

We are thus in the presence of a case of anemia in the new-born, which reaches its climax 2 weeks after birth. Both the white and red corpuscles are markedly embryonal in type, with a pathologically increased number of varying youthful forms. But as, judging from the first blood test, this embryonal type of blood was not present — or at any rate in a particularly slight degree — at the time of birth, it may probably be apprehended as an *expression of a reaction on the part of the body*. The large number of white corpuscles and, last but not least, the bone-marrow puncture, which showed a high degree of effectivity on the part of the bone-marrow, speak in favour of this view.

The anemia, which was treated with blood injections both intramuscularly and intraperitoneally with iron, copper and liver preparations, (see above) was *completely cured in 4 months*.

In my case the etiology is no more elucidated than in the cases described in the literature. It must be looked upon as a case of congenital anemia due to unknown morbid processes during pregnancy, which express themselves post partum as anemia, which, with or without suitable treatment, call forth a considerable reaction on the part of the body, a reaction which shows itself principally in appreciable irritation of the bone-marrow.

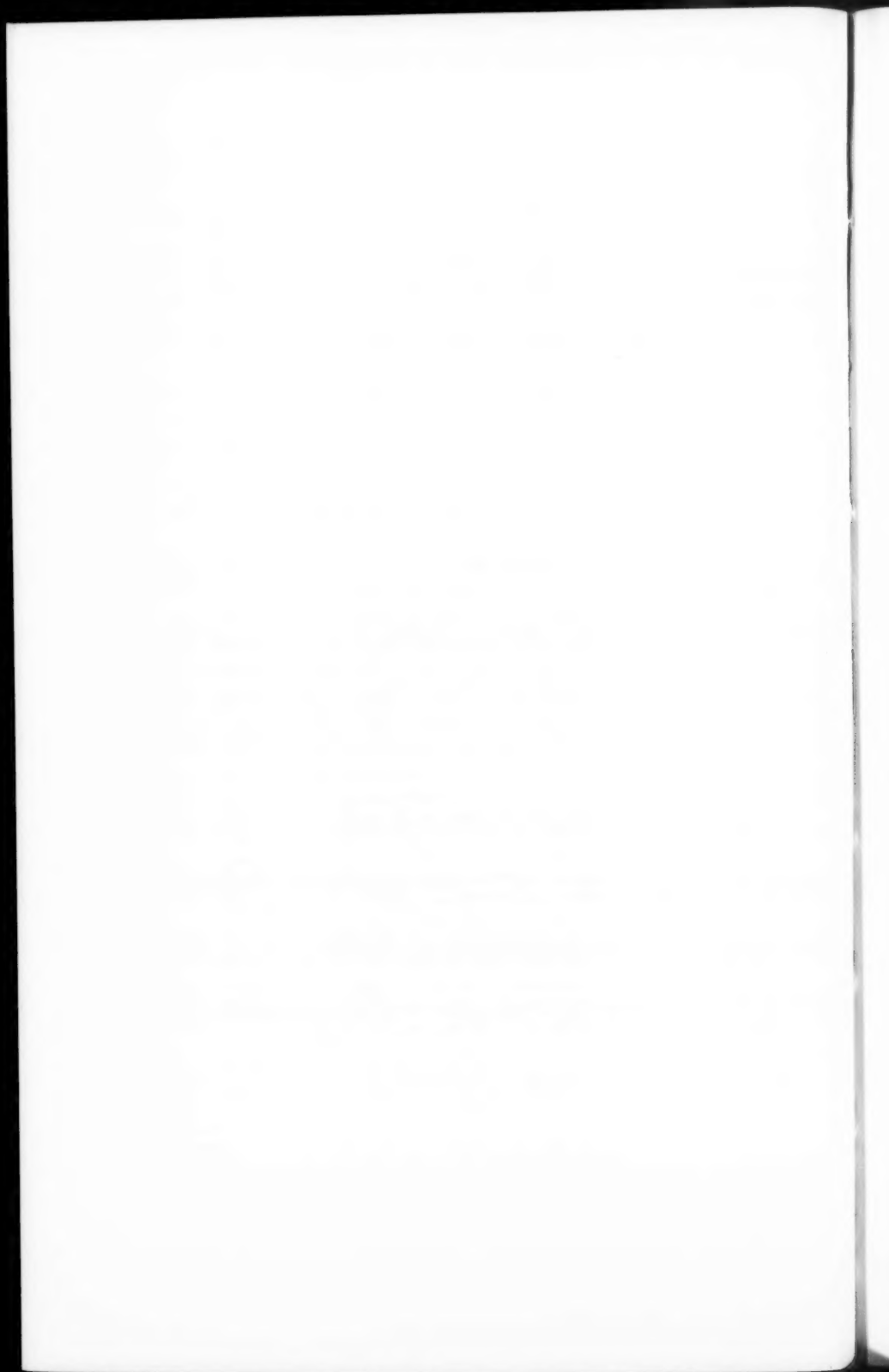
As has been pointed out above, PÉHU and his collaborators consider that anemia in the new-born has the same etiology as both congenital hydropsy and icterus familiaris gravis. They base this conception partly on the abundance of erythroblasts in the blood in all three diseases and partly on the familial character of these diseases. It will not be denied here that there are isolated instances of several cases of this disease having been met with in the same family, (BLACKFAN, DIAMOND and BATY and SEGAR and STOEFFER). But the greatest number are sporadic cases, which circumstance is not mentioned in PÉHU's work. The occurrence of erythroblasts in the blood will hardly be specific for these three diseases. A more natural explanation of this circumstance appears to

me to be the anemia which is met with in all three diseases, and of which erythroblastosis is a result; for in earlier infancy the majority of forms of anemia give rise to a considerable reaction from the hematopoietic apparatus, so that nucleus-bearing red corpuscles make their appearance in the blood.

The name erythroblastosis, which is used in many quarters, (among others, by PÉHU) thus seems to me incorrect, as erythroblastosis is more a symptom of the reaction capacity of the body than of anemia. The best name appears to me to be congenital anemia or, perhaps, simply that proposed by, among others, the American ABT: anemia in the new-born.

Bibliography.

- ABT, Amer. Journ. of dis. of child. Vol. 43, s. 337, 1932. — BAAR o. STRANSKY, Die klinische Hämatologie des Kindesalters, Wien 1928. — BLACKFAN, DIAMOND o. BATY, Journ. of pediatr. Vol. 1, 1932 (ref. HOTZ). — BONAR, Amer. Journ. of dis. of child. Vol. 33, s. 226, 1927. — CANINO, R., *Pediatrics*, Vol. 35, s. 1299, 1927 (ref. ABT). — DONALLY, Amer. Journ. of dis. of child. Vol. 27, s. 369, 1924. — ECKLIN, *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, Vol. 15, s. 425, 1919. — EHLMANN, Amer. Journ. of dis. of child. Vol. 37, s. 138, 1929. — FOOTE, J., *Arch. am. de med. (på spanska)*. Vol. 4, s. 39, 1926, (ref. ABT). — GELSTON o. SAPPINGTON, Am. Journ. of dis. of child. Vol. 39, s. 807, 1930. — GREENTHAL, Am. Journ. med. sc. Vol. 179, s. 66, 1930. — HOTZ, *Schweitz. med. Wochenschr.* Vol. 46, s. 1047, 1934. — LICHTENSTEIN, A., *Hämatologiska studier å för tidigt födda barn*, Stockholm 1917 (ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Vol. 88, s. 387. — NORDGREN, *Hygiea*, Vol. 90, s. 981, 1928. — PASACHOFF o. WILSON, Am. Journ. of dis. of child. Vol. 42, s. 111, 1931. — PÉHU o. andra, *Revue Franc. de Péd.* Vol. X, s. 471, 1934. — SANFORD, Amer. Journ. of dis. of child. Vol. 30, s. 19, 1925. — SCHLEUSSING, *Verhandl. der deutsch. path. Gesellschaft.* Vol. 21, s. 371, 1926. — SEGAR o. STOEFFER, *Journ. of ped.* Vol. 1, s. 485, 1932. — STRANSKY, *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Vol. 51, s. 239, 1931. — SÜSS-TRUNK, *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Vol. 38, s. 587, 1924. — YOULAND, *Arch. of pathol.*, Vol. 7, s. 1129, 1929. — ÅKERÉN, *Acta Paediatrica*, Vol. 14, s. 142, 1931.



Etiological Factors in the Neonatal Mortality, with special Reference to Cerebral Hemorrhage.

By

KIRSTEN UTHEIM TOVERUD, M. D.

(From the Obstetrical and Pathological Department of the University of Norway.)

I. Introduction.

In a previous publication (1) was pointed out that the neonatal mortality, death within the 30 first days of life, forms about 50—60 % of the total mortality during the first year of infancy not only in the city of Oslo but in other countries as well. We are thus dealing with a general phenomenon in the statistics throughout the world.

If the neonatal mortality is expressed as percentage of the total first year mortality and plotted we will obtain a constantly increasing curve until the last years. Curve 1.

It is therefore evident that the etiological factors of the neonatal deaths have to be considered in detail if the total first year mortality shall be still more decreased. It is true that this early mortality has decreased somewhat during the last 10 years in the city of Oslo, though very slowly compared with number of deaths within the first year. In order to study the etiological factors being of importance in this connection the autopsy material from the Department of Pathology of the University of Norway from the 10 years period 1924—1933 was looked into.

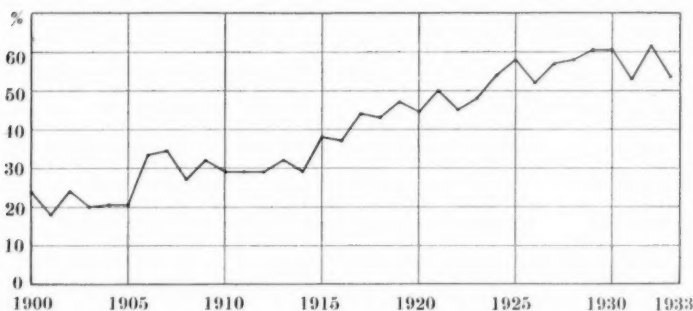
II. Causes of Death based on the Autopsy Material.

It is seen from table I that the material consists of 953 infants, of which 534 are premature and 419 are full term

infants. Premature infants thus form the greatest part of this neonatal mortality. We also find that most of the infants are stillborn, 587 and just 366 infants born alive.

When we look into the causes of death we see that the main etiological factor in the early mortality is cerebral hemorrhage, which forms 38,8 % of the total material. The next frequent finding is malformation present in 49 cases, 5,1 % of the material.

Congenital lues, a rather common finding in previous years has become less and less frequent. 9 cases were found



Curve 1.

1st. month's mortality expressed as percentage of 1st. year mortality in the city of Oslo.

during the first 3 years and just 4 cases during the last 7 years. Congenital lues thus forms just 1,3 % of the material. The treatment of the mother during pregnancy is evidently now so systemmatically performed that congenital lues has nearly dissappeared in newborn infants. This fact is a good example of the great benefit of an early prenatal care of the mother. Pneumonia has been the etiological factor in 1,6 % of the material.

In 490 cases that is 51,4 % of the material the autopsy finding was negative. That is smaller or larger subserous hemorrhages have been found scattered on different internal organs, particularly lungs, heart and thymus. These findings have been interpreted as signs of suffocation and have not been

Table 1.

Cause of death of 953 newborn Infants dead at the Obstetrical Department and sectioned at the Pathological Department of the University of Norway during the 10-years period 1924—1933.

Year	Total no. of inf.	Stillb. inf.	Premature inf.	Negative findings and echymoses	Cerebral hemorrhages	Cong. malformations	Pneumonia	Cong. lues.	Melaena neonat.	Adrenal hemorrh.	Liver hemorrh.	Hemothorax.	Peritonit.	Pepsis.	Illeus.
1924	98	72	57	56	26	5	4	4	1				1	1	1
1925	100	69	65	40	44	7	3	4						1	
1926	94	61	41	50	35	5	3	1							
1927	87	57	55	48	36	2	1								
1928	94	54	52	39	49	5				1					
1929	118	64	69	52	54	4	1	1	1		3	2			
1930	93	51	47	51	34	7			1						
1931	88	56	43	62	15	7	3				1				
1932	88	53	55	50	33	3		1	1						
1933	93	50	50	42	44	4	1	2							
	953	587 (61.5%)	534 (56.2%)	490 (51.4%)	370 (38.8%)	49 (5.1%)	16 (1.6%)	13 (1.3%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)

considered the cause of death. Larger subcapsular hemorrhages have been present in just a few instances not more than in 0,9 % of the material. The spinal hemorrhages will be mentioned separately in this article.

When analysing table I it is without doubt the intracranial and the intraspinal hemorrhages which are the main pathological finding in this autopsy material.

This finding and the possible etiological factors connected with it will therefor be discussed in the following pages.

III. Cerebral and Spinal Hemorrhages.

I. Literature.

Without trying to go into detail as far as the literature of these hemorrhages is concerned it just has to be mentioned that intracranial hemorrhage was first described by CRUVEILHIER 1829 (2) later by VIRCHOW 1856 (3) and by KUNDRAT 1890 (4). Since 1907 SEITZ has pointed out the clinical importance of these intracranial hemorrhages in separate papers. In 1910 BENEKE (6) called attention to the frequency of tentorium tears in newborn infants and described a special technic for opening the skull in order to leave tentorium completely unteared.

By intracranial hemorrhages all above mentioned authors have thought of subdural hemorrhages in pia. Hemorrhages in the cerebral substance were considered to be very rare. 6 such cases were described by COUVELAIRE (7) 1903 and 2 were described by ABELS (8) 1913.

ARVO YLLPÖ (9) as well considers the hemorrhages in the cerebral substance to be very rare. In his extensive monograph published 1919 he calls attention to the great importance of the meningeal hemorrhages particularly for the pathology of premature infants. The frequency of the spinal hemorrhages which usually are epidural in its localisation contrary to the cerebral hemorrhages are particularly emphasized by YLLPÖ.

Contrary to previous authors SCHWARTZ (10) in a preliminary report 1920 pointed out the fact that hemorrhages in the brain substance are not rare but extremely frequent in

newborn infants. 1922 he described his findings in a more extensive publication: Of 110 sections of newborn infants meningeal and intracerebral hemorrhages besides softening of the brain substance observed by macro- and microscopical examination were found in not less than 105 cases. In premature infants he found mainly macroscopical hemorrhages in

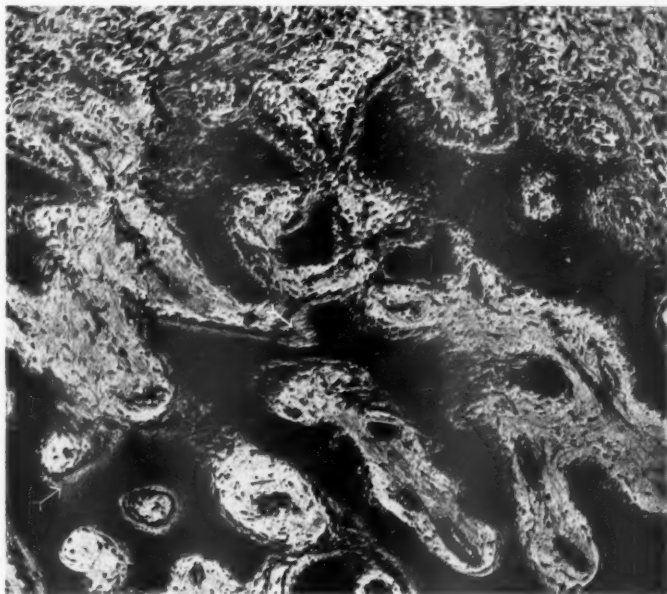


Fig. 1 (Case no. 11).

A Section of a Jaw with Hemorrhage in the upper part. Red Corpuseles besides Fibroblasts are here seen as an Expression of the Organisation of the Hemorrhage at work.

the brain substance near the terminal and chorioideal vein and trombosis were observed in most of the infants.

These lessions are according to SCHWARTZ caused by the great variation in mechanical pressure during the process of delivery. It is a question of congestion which may give rise to tear of the small intracranial bloodvessels.

SCHWARTZ has furthermore pointed out that these cerebral

hemorrhages are followed by regressive changes in the brain in form of softening of the brain substance with fatty cells and with all transition stages to firm scar tissue. These changes are observed as early as 6—8 hours after birth of the infant. Most of the infants in his material living 2—4 days after birth showed macroscopically visible softenings of the brain. SCHWARTZ feels convinced that the «Encephalitis Interstitialis Neonatorum» described by VIRCHOW is a process of softening caused by intracranial hemorrhage in newborn infants. A similar case is described by HARBITZ (11) from Norway 1921. It is called Encephalitis Neonatorum with unknown etiology. According to SCHWARTZ the tentorium tear discussed by previous authors are just accompanying findings to the more essential brainlesions following delivery. These general brain lesions are considered by SCHWARTZ to be of great importance for the development of the infant if growing up and he thinks that many unexplainable epileptic attacks for instance may be caused by these small but generalized brainlesions.

3 years ago an extensive monograph on this subject was published by ERIK RYDBERG (12). He agrees entirely with SCHWARTZ in his findings of rapidly developing softening-process of the brain substance in connection with cerebral injury. Such a process may be accompanied by more or less extensive intracranial bleeding may however also be present as considerable degenerative tissue-changes in the brain in cases where no intracranial bleedings of any importance are found.

As to the etiology of these hemorrhages as well as of the degenerative changes RYDBERG considers them due to circulatory disturbances affecting the whole intracranial circulation. This circulatory disturbance is however not as SCHWARTZ has emphasized causing a congestion of the head but the opposite process, an anemia of the brain. An analysis of the mechanical forces acting on the fetus during parturition shows that these forces tend to diminish the volume of the head and to anematize the brain. It is this resulting anemia which according to RYDBERG causes these brain injuries in form of bleeding and softening processes. Limited vascular

injuries may however also give rise to bleedings as for instance when tentorial tears are present.

The results of his findings are that grossly visible intracranial bleedings were found in 58 of the 75 infants examined. Bleedings in the brain substance and ventricle of the brain in 28 cases and in the meningeal spaces in 56 cases. Capillary bleedings or small extravasations, only detectable by microscopical examination were found in practically all cases examined.

To SCHWARTZ and to RYDBERG as to most of the previous writers on this subject the *mechanical* way of explaining these intracranial hemorrhages is of main importance. These mechanical theories have then varied according to different writers years throughout. Partly has a direct tearing of certain veins been considered, partly a stretching and rupture of the supportive tissue especially tentorium cerebelli with rupture of veins here been talked about. Partly has also a kink of larger veins been pointed out to cause an obstruction with secondary rupture of vessels. A general stasis in the head has also been considered to cause vascular rupture and finally has an anemia of the brain as a result of the mechanical forces acting on the fetus been described as the underlying causes of these hemorrhages.

Non mechanical theories have however also now and then been mentioned in connection with the pathogenesis of cerebral hemorrhages. An asphyxia of the infant has been thought to be sufficient to cause bleedings in the brain. The main point however in these theories is that a general hemorrhagic diathesis may be the underlying cause of cerebral bleedings.

Two authors have particularly emphasized this point. RODDA (13) found an increased time of coagulation of the blood of newborn infants showing sign of cerebral hemorrhages. In this investigation, however, he made use of the much criticized watchglas method, which in the hands of different investigators have given quite variable results. An increased bleeding time was also noticed in these infants. RODDA therefore concluded that cerebral hemorrhages just is one of the symptoms and

localizations of an hemorrhagic diathesis quite common in newborn infants.

In connection with this work WARWICK (14) found other hemophilic signs frequently present in infants with intracranial hemorrhages. Of 53 cases of intracranial hemorrhages bleedings in other organs as well were found in 20 cases. This finding brings up the question of considering cerebral hemorrhages not only as a result of a birthtrauma but as symptoms of some pathological changes taking place in the blood or other part of the infant's organism.

This point of view was accepted by more clinicians than pathologists and in many clinics the treatment with blood-injections was instituted according to the conception. By these now rather common bloodinjections we help the infants giving them one or more substances in which they are lacking.

2. Own Investigations.

A. Statistics on Infants showing Cerebral Hemorrhage at Autopsy during the 10 year's Period 1924-1933.

It is not only of theoretical but of great practical importance to try to look into the etiology of these cerebral hemorrhages. We see from table 1, that macroscopically visible hemorrhages form about 39 % of the neonatal mortality in this material. In other statistics this figure is even higher. We furthermore know that the prognosis of these infants when growing up is rather serious. According to RYDBERG injuries so severe that the individual is entirely dependant on the help and care of others occurred in $\frac{1}{3}$ of 48 cases, exhibiting major cerebral symptoms during the first few days of life.

For future work on this problem it is of definite importance to form a conception what factors are the main causative ones. If the mechanical factors are the only ones of importance the whole problem is a question of obstetrical skill and must be left to the obstetrician alone. If non mechanical factors are in play in this condition the question of the most efficient prophylactic procedure must be discussed.

Table 2.
Newborn Infants with Cerebral Hemorrhage dead at the Obstetrical Department and sectioned at the Pathological Department of the University of Norway during the 10 years period 1924—1933.

Year	Total no. of infants with cerebral hemorrhages	Alb. in mother bef. and aft. deliv.; comb. with symp. of intoxicat.	Mothers with alb. before delivery only	Mothers with alb. after delivery only	Mothers with symp. of intoxicat. either without alb. or with alb. bef. or aft. deliv.	No. of stillborn infants	No. of prematur. born infants	No. of infants del. by Cæsarian sect.	No. of inf. del. by breech presentat.	No. of infants delivered by forceps	Duration of delivery in hours				
											1—3	3 1/2—10	10 1/2—20	20 1/2—40	above 40
1924	26	9	6	3	1	18	15	1	8	2	2	7	1	0	3
1925	44	15	10	2	3	27	26	1	10	7	2	9	5	6	8
1926	35	9	12	2	1	20	22	3	13	4	3	7	1	3	6
1927	36	14	8	1	1	23	23	1	11	7	3	6	8	6	2
1928	49	15	11	0	3	29	26	2	16	5	2	18	11	6	4
1929	54	16	15	1	9	38	25	1	15	9	9	11	2	8	13
1930	34	14	10	1	4	20	20	0	12	5	4	13	8	3	6
1931	15	6	1	0	0	12	7	0	4	4	2	2	3	6	2
1932	33	11	7	0	3	9	23	1	6	9	1	13	8	5	6
1933	44	13	12	1	5	24	25	0	10	5	3	13	6	6	2
	370	122	92	11	30	220	212	10	105	57	31	89	57	50	52

It is then clear that besides the obstetrician the general practitioner, the pediatrician, the physiologist and socialhygienist must be interested in this matter. Many experiences from practical life actually show us that even the best obstetrician is not able to prevent the occurrence of these hemorrhages. Several facts point in the direction to show that mechanical factors are probably not the only cause of these hemorrhages.

Table 2 gives record of the 370 infants showing cerebral hemorrhage at autopsy during the 10 year's period 1924—1933. It is evident from this table that these hemorrhages occur particularly in premature infants, that is infants where the obstetrical trauma is supposed to be the least one. We find that 57,3 % of the 370 infants showing cerebral hemorrhage were prematurely born.

As far as the delivery is concerned it is seen from table 2 that a spontaneous, noninstrumental delivery was present in 198 cases (53,3 %), FORCEPS delivery in 57 cases (15,4 %), BREECH presentation in 105 cases (28,3 %) and Caesarian section in 10 cases (2,7 %) of the material. In the material presented by SUNDE (15) from Norway 1930 a spontaneous non instrumental delivery was also present in the majority of the cases (52,2 % of the material).

As to the duration of delivery the majority of deliveries have lasted $3\frac{1}{2}$ —20 hours. Just 31 mothers have had a specially rapid delivery, 1—3 hrs., and in 52 cases delivery has lasted above 40 hours.

As pointed out by WARWICK cerebral bleedings do usually not occur alone. Bleeding in other organs are present as well. This was the case in 20 out of 53 infants in her material. It is however not possible to judge whether or not the frequently occurring subserous hemorrhages are taken into account or not. If that is so, they have been present in practically all cases in this material scattered on nearly all internal organs. If however just larger bleedings are counted they have usually been localized rather frequently in the spinal canal (discussed in more detail below), in the liver and adrenals just occasionally.

It is very rare to find any attempt in the literature to

refer lesions in the newborn infant to the condition of the mother previous to and during pregnancy. It is true that the newborn infant is an independent individual. Never the less we have to realize that the infant is more or less the result of metabolic processes going on in the mother organism during pregnancy and the time of delivery is the end stage of this period.

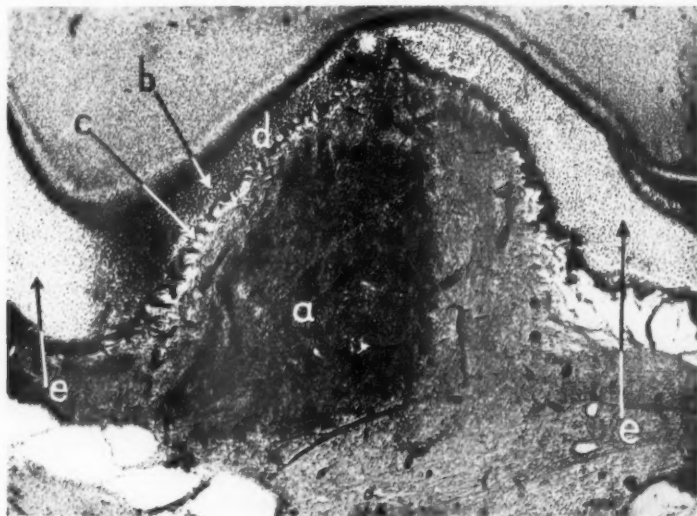


Fig. 2. Demonstrates a hemorrhage (a) in the tooth follicle close to the outer enamel epithelium (b) (the arrow should point 3 mm. further). Here we find vacuoles (e). Changes in the enamel pulp corresponding to the haemorrhage is plainly seen (d). Normal enamel pulp (e).

In trying to consider the etiology of cerebral hemorrhages in this statistic we have looked into the condition of the mother as well. It is seen from table 2 that 122 of the 360 mothers (10 twin mothers) have had albuminuria before and after delivery, most of them with more or less severe symptoms of intoxication during pregnancy. Besides these 122 women 92 showed albuminuria just before delivery and 11 women 3—6 days after delivery. 6 of the mothers have had toxic symptoms without any albuminuria at all.

As we know that a preliminary albuminuria connected with delivery not necessarily is caused by a diseased kidney just the 122 above mentioned mothers are considered to have had a pathological pregnancy besides the 30 mothers showing toxic symptoms either without albuminuria or with albuminuria just before or just after delivery, namely 30 women. That makes 152 women. It is furthermore found that 71 women have suffered from various other diseases during pregnancy that is 223 women together, 61,9 % have thus had a pathological pregnancy.

This figure is probably too low. Among the women showing albuminuria just before or just after delivery without any note on toxic symptoms in the records we will probably also find many women where the albuminuria is caused by a pathological process. When all these women are counted as well, a pathological pregnancy is present in 87 % of the mothers of infants showing cerebral hemorrhage at autopsy.

A normal pregnancy is then present in 38,1 % — according to the first calculation, in 17 % according to the last one.

A Cesaerian Section was performed in 10 cases showing cerebral hemorrhages during these 10 years.

In these cases we know that a birthtrauma has been of minor importance and the cerebral hemorrhage in such cases points directly to show that other factors than the mechanical ones must be of importance.

B. Specially examined Infants.

We well know that the autopsy technic is of great importance as to the judgement of the frequency of cerebral hemorrhages. It will be clear to everybody that the technic in a material as this taken from a 10 years period has not been uniform.

For this reason it was thought of rather great significance personally to watch the autopsies of a certain number of newborn infants. This was done from May 1931 to June 1934. During this time 287 autopsies were performed of which 101 showed cerebral hemorrhages that is in 35,2 %, a slight lowering from previous years. On account of holidays

just 56 cases with cerebral hemorrhage were personally supervised. In all these cases the technic for opening the skull and the brain has been exactly the same: After a circumcision was made of the frontal, temporal and occipital bones the frontal and parietal bones were cut on both sides parallel to falx until the small fontanel, so that the two parts of the skull could be lifted up leaving falx unteared. In this way one gets a good view of eventual tears of falx. After the cerebrum was removed the tentorium cerebelli may well be inspected for possible tears.

The spinal canal was simultaneously examined in its whole length in 46 cases. In 6 cases spinal hemorrhages were found alone, in other cases combined with cerebral hemorrhage. Epidural hemorrhages in the spinal canal were found in 21 cases of which 7 occurred in full term infants and 14 in premature infants. A spinal hemorrhage has thus been present in more than $\frac{1}{3}$ of the infants suffering from cerebral hemorrhage. Unfortunately the spinal canal has not been examined in previous years. The material of examined spinal canals is small. Never the less it ought to be mentioned and the rather frequent occurrence in cases of cerebral hemorrhages ought to be noticed because it shows us that the tendency to bleeding in these infants is not only present in the cranial cavity but other places as well in the organism. It should be unnecessary to emphasize that just true, primary hemorrhages with visible bloodclots have been counted as hemorrhages in the spinal canal.

YLLPÖ was the one who called attention to the spinal hemorrhages and described them to be particularly frequent in premature infants. On account of the anatomy of the bloodvessels here the hemorrhages in the spinal canal are nearly always epidural contrary to the cerebral hemorrhages which are subdural in their localisation.

C. Hemorrhages of Prenatal Origin.

As far as the etiology of cerebral hemorrhages is concerned there is one point which seems to be of great im-

portance, though it has hardly been mentioned in the previous literature. This point is the time of occurrence of these hemorrhages.

We are so used to consider cerebral hemorrhages a constant result of a birth trauma that the moment of birth of the infant has been taken for granted when the time of occurrence of these hemorrhages are discussed.

When we however examine the infant thoroughly and the mother as well we will find that this is not always the case. We will find that in some of the infants hemorrhages have occurred before any pain has started in the mother. In cases of interauterine death with a finding of a true cerebral hemorrhage the bleeding has often taken place before any birth trauma has set in. It can therefore not be considered as a result of a trauma, the etiology must be sought in the infant or the mother itself.

Of the 56 cases with cerebral hemorrhages particularly supervised and examined such conditions were present in 10 cases. In all these cases we are talking of true hemorrhages with visible bloodclots and tissuechanges.

These 10 cases are tabulated in table 3, where we also will find remarks on the condition of the mother during pregnancy.

We will here see that in 3 of these mothers hemorrhages were present before delivery on account of an early loosening of placenta. In 4 mothers an albuminuria was present with more or less severe symptoms of intoxication. 1 mother had an influenza during the last 10 days before delivery with high fever and severe cough. Just in 2 cases no particular symptoms were present in the mothers.

There is also evidence in this material to the fact that hemorrhage of prenatal origin is of quite frequent occurrence not only in the cranial cavity but in other parts of the infant's organism as well.

In order to study the development of jaws and teeth in different stages of fetal life we have made histological examination of many of these cases and quite often we found hemorrhages. Some of these infants had cerebral hemorrhages,

Table 3.
Infants showing cerebral or spinal hemorrhage of prenatal origin.

Aut. no.	Age in fetal weeks	No. of hours dead bef. del.	Duration of delivery in hrs.	Diet and condition of mother during pregnancy	Delivery	Obstetric. diagn.	Hemorrhage of mother before and during delivery	Autopsy findings
71	36	72	25	Poor diet. Influenza with fever and cough last 10 days	Breech present	Placenta praev.	700 cc. during delivery	Cerebral and spinal hemorrhage
88	35	24	4	Poor diet. Felt well	Occiput present	Low. plac.	Consider. Hem. before delivery	Multiple meningeal hemorrhage
105	40	24	11	Poor diet. Vomiting	Occiput present	Loosening of placenta	Several hem. before deliv.	Large cerebral hemorrhage
107	32	96	15	Good diet. Albuminuria last month. Hypertonia	Occiput present		None	Spinal hemorrhage
124	30			Poor diet	Cesarian sect.	Loosening of placenta	Several hem. before deliv.	Large cerebral hemorrhage
129	40	48	48	Good diet. Albuminuria Hypertonia. R. R. 190	Occiput present	Emerged delivery	None	Meningeal hemorrhage
142	38	13	15	Average diet	Occiput present	Loosening of placenta	None	Meningeal hemorrhage
147	40	16	10	Average diet	Occiput present	Emerged delivery	350 cc during delivery	Cerebral hemorrhage
49	30	1		Average diet. Albuminuria	Cesarian. sect.	Eclampsia in developm.	None	Large cerebral hemorrhage
51	40	72	6	Average diet. Albuminuria	Occiput present		None	Cerebral hemorrhage

¹ Alive 3 hours.

some of them had not. These hemorrhages were sometimes fresh but quite often they were found in organisation particularly in stillborn infants. Giant cells and destruction of the surrounding tissue were noticed in many cases showing us that the hemorrhage had occurred several days before the death of the fetus.

As an illustration of these facts two cases shall be reported:

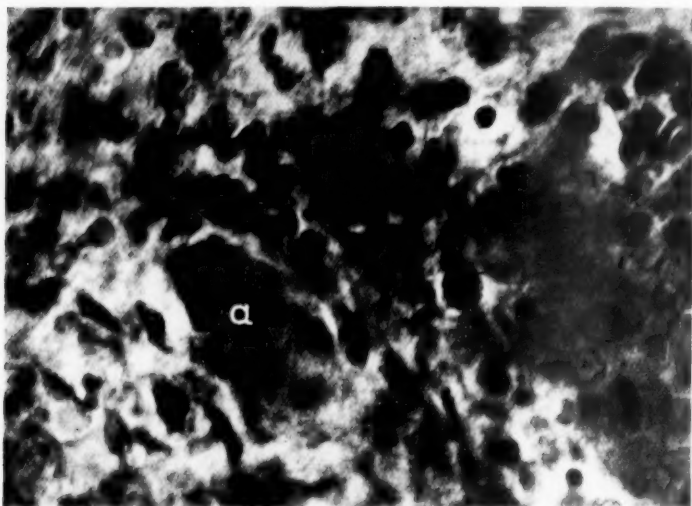


Fig. 3. Demonstrates a localized area of the hemorrhage (fig. 2). The presence of giant cells (a) which contain rests of blood cells in the protoplasm and different polyblasts point in the direction of resorption and organization of the haemorrhage.

Case no. 11 (Fig. 1) previously reported by TOVERUD, K. U. HÄUPL and TOVERUD, G. (16) was a fullterm infant with a birth-weight of 4210 gm. and a length of 55 cm. It was born of a mother with a premature loosening of placenta and several hemorrhages before delivery. The diet of the mother had been insufficient with small amount of milk and hardly any vegetables or fruit. On admission she was in a poor condition. Albumin was present and she was considered a case of eclampsia in development. No fetal sound was heard and there was no

information as to the time of fetal death. Duration of delivery was 14 hours. Forceps delivery, occipital presentation.

At autopsy small subcapsular hemorrhages were found scattered on the internal organs. Otherwise the autopsy findings were negative. By histological examination of the jaws a hemorrhage in organisation was found. In fig. 1 which demonstrates a section of the jaw we find between the red corpuscles elongated cells with small amount of chromatin and new formation of fibrils. These cells are considered as fibroblasts and must be taken as an expression of the organisation at work. Fig 1 demonstrates as well the enlarged osteoid zones often present in new born infants, described in a previous work (17).

In this case we have an example of a hemorrhage of prenatal origin in the jaw of an infant where no cerebral hemorrhage was present. When we realise that the infant was born of a mother with highly insufficient diet during pregnancy, with albuminuria and eclampsia in development, with loosening of placenta causing repeated bleedings before delivery, we find it just natural to consider this hemorrhage of prenatal origin a result of the pathological conditions in the mother.

Case no. 14 was that of a full term stillborn infant weighing 3850 gm. measuring 52 cm. The mother had been enauseated throughout pregnancy. Her diet had contained small amount of milk, fruit and vegetables besides some meat, fish and bread. Just before admission she had a severe hemorrhage and she was in a poor condition when admitted. A uterine rupture was found and a very poor fetal sound was heard. After an attempt with forceps spontaneous breech presentation. Duration of delivery 21 hours. The mother improved after delivery.

At autopsy a rupture of tentorium cerebelli with a large subdural hemorrhage was found in the infant. On histological examination of the lower jaw a large bloodclot was found corresponding to the occlusal surface of the 6th year molar. (Fig. 2). The marked changes in the enamel pulp caused by

pressure of the hemorrhage is evident from fig. 2. It is also evident from fig. 3 (high power) that this hemorrhage is in organisation. Giant cells with rests of erythrocytes are seen together with fibroblasts. The histologist thinks that 3 or 4 days must have elapsed for these changes to have taken place.

In this case we have a large hemorrhage of true prenatal origin in an infant who at the same time showed a cerebral hemorrhage with rupture of tentorium cerebelli.

These organised hemorrhages quite frequently found in the jaws of newborn infants were often combined as in the last case with localized edema and destruction of the surrounding tissue. Such edema or hemorrhages may be of fatal consequence for the development of teeth giving macro or microscopical hypoplasia unrepairable for the rest of the life.

This finding of organised hemorrhage of prenatal origin is of great interest to notice in this connection. They show that hemorrhage of prenatal origin actually exists and that such hemorrhages may occur various places in the fetal organism, not only in the cranial cavity. The reason why these hemorrhages occur so frequently in the jaws is probably the rapid growth of the dental organ.

Similar findings are reported by RYDBERG who is referring a case of an infant weighing 2400 gm. and died 1 hour after birth. In this case considerable softening of the white substance and the cortex of the brain was found. A process of evidently old origin. This process was just similar to those described by him in connection with the cerebral hemorrhages. No explanation was found in this case to the great destructive process but the author adds that the prenatal origin of the process was clear. PATTEN and ALPERS (18) also seem to be of the opinion that the cerebral hemorrhages quite often are prenatal and not caused by any environmental factor such as trauma received at birth. Duration of labor, the type of presentation, the amount of anesthetic or its type and the instrumentation, all seemed to play no role in causing the hemorrhage or increasing its extent in their material. They think that many of these birth injuries cases may be merely

the expression of defective constitution which revealed itself in cerebral hemorrhages and defective mentality.

We have to realise that considerable tissuechanges of prenatal origin have taken place in various part of the fetal organism probably with hemorrhage as the first stage. This is the case even in autopsies with negative findings.

D. Determination of ascorbic acid.

The burning question is now the underlying cause of these hemorrhages with the following tissuechanges. As the histological picture had great resemblance with findings in scurvy the content of the liver of ascorbic acid was examined in 56 of these infants of which 31 were full term infants and 25 premature. The results of these examinations are published elsewhere (19). Here will just be mentioned that the ascorbic acid content of the livers was rather constant from one infant to the other with variations from 2,7 mgm. to 10,4 mgm. of liversubstance. These two extreme figures represent however just two cases. Most of the other cases showed about 6—7 mgm. pr. 100 gm. of fresh liver with an average figure of 6,05 mgm. for premature infants and 7,01 mgm. for full term infants. These figures are compared with those of YAVORSKY, ALMADEN and KING (20) rather low, one of the few articles found on this subject in the literature. Not less than 7 of these cases showed values so low that they must be considered as suffering from latent scurvy when comparisons are made with results of these authors' giuneapig studies.

There was however not found any direct relationship between the ascorbic acid content of the liver and the occurrence of cerebral hemorrhage in newborn infants.

Such a relationship might hardly be expected when a cerebral hemorrhage as in this paper is considered a more or less special localisation of the hemorrhagic diathesis present in many newborn infants. As mentioned above, we did find prenatal hemorrhages in the jaws of infants that showed no cerebral hemorrhage and vice versa. These examinations have

just shown that there is a tendency to occurrence of hemorrhages in different parts of the newborn infants organism. At the same time a generally low vitamin C content is found in the liver of these infants. In some of these infants the vitamin C content is so low that the expression: latent scurvy may be used.

IV. English Summary and Conclusions.

Etiological Factors in the Neonatal Mortality with Special Reference to Cerebral Hemorrhage.

It is evident from this material that cerebral hemorrhage is found in 38,8 % of the newborn infants coming to autopsy at the Pathological Departement of the University of Norway during the 10 year period 1924—1933. Whether or not these hemorrhages are the actual cause of death is impossible to tell from this material wich include all macroscopically visible hemorrhages. We just know that they are the cause of death in the majority of the cases.

A more or less traumatic birthprocess is usually considered to be the only cause of these cerebral hemorrhages. Facts evident from this material however point in the direction to show that besides a traumatic birthprocess we have to consider factors in the infant itself, a result of a more or less pathological maternal metabolism. We have come to this conclusion for several reasons.

We know that cerebral hemorrhages are found in cases where the traumatic birthprocess has been insignificant, for instance in Cesaerean section. This has been the case in 10 infants in this material.

These hemorrhages occur most frequently in small premature infants where the birthtrauma is expected to be the least one. The very rapid deliveries have not been especially frequent among these infants. The duration of the deliveries have in the majority of cases been from $3\frac{1}{2}$ —70 hours.

53,8 % of these hemorrhages have occurred in normal non instrumental deliveries.

A point of great importance in this connection is the fact presented in this material that several of these hemorrhages are of prenatal origin. In a material of 56 especially examined infants this was the case in 18 %. It is furthermore found evidence for the fact that hemorrhages of prenatal origin in other parts of the newborn infant's organism is of quite frequent occurrence. By histological examination of some of these infants' jaws hemorrhage in organisation were frequently found.

Last but not least we have to remember that cerebral hemorrhages occur particularly in infants born of mothers having had a pathological pregnancy. A normal pregnancy was present just in 38,1 %—17 % respectively of the mothers of the 370 infants with cerebral hemorrhage belonging to this material.

These facts all point in the direction to show that we are frequently dealing with pathological factors in the infant, factors which in all probability is the result of the pathological process going on in the mother organism. We know from previous work 1, 19, 21, 22 that the maternal metabolism is of great importance in the development of the fetus. We know from this work that there is a great variation in the store of vitamin A and D in the newborn infants, dependant on the nutrition and general hygiene of the mother during pregnancy. We have also found that the ascorbic acid content of these infants with cerebral hemorrhages is generally low. It is just logical to assume that pathological processes during pregnancy as well are of influence on the fetus and may render the vessel wall weaker or changes may have taken place in the blood itself.

We are not able from this material to state what processes these are. We can only state that of the 10 cases of true prenatal hemorrhages a pathological pregnancy was present in 8 cases of which 4 had albuminuria with intoxication, 3 repeated hemorrhages before delivery on account of premature loosening of placenta, and 1 had an influenza with

fever and severe cough. In nearly all these cases the diet was quite insufficient during pregnancy.

These remarks stated above must not be interpreted as to say that a traumatic birth process should be of no significance what so ever. Every trauma is of some significance for the occurrence of a hemorrhage. In many instances of these cerebral hemorrhages it may be the main cause. What we however want to emphasize is that general metabolic disturbances during pregnancy, whether or not they are dictated by a nutritional deficiency or by a direct pathological agent, quite often is an underlying cause with a birth trauma as a direct producing factor. In some cases, as in the hemorrhages of true prenatal origin, such disturbances may be the only cause.

It ought to be emphasized that pregnancy is a normal period in a normal woman's life. That does not mean that no attention shall be paid to it. It means that all effort should be put in to study the nutritional as well as the general hygienic need of such an excessive growth period as pregnancy is. When the mothers then follow the directions given to them we will probably find that the pathological pregnancies will be highly reduced in number. Coincident with this reduction we will probably also find a reduction of number of cerebral hemorrhages which now form the largest percentage of the neonatal mortality in the material presented in this paper.

My best thanks to professor F. HARBITZ and A. SUNDE for the permission of using the material.

References.

1. TOVERUD, K. U. Norsk Magazin f. Lægevidenskapen. 121, 1933.
2. CRUVEILHIER. Anatomie Pathologique. 1829. Acc. to Schwartz.
3. VIRCHOW. Collected theses 1856. Acc. to Schwartz.
4. KUNDRAT. Wien Klin. Wochenschr. 887, 1890.
5. SEITZ. Arch. f. Gynaekol. 82, 528, 1907.
6. BENEKE. Münch. Med. schr. 2125, 1910.

7. COUVELAIRE. *Ann. de Gyn.* 59, 283, 1903 acc. to Schwartz.
8. ABELS. *Arch. f. Gyn.* 99, 1, 1913.
9. YLLÖ ARVO. *Zeitschr. f. Khk.* 20, 212, 1919.
10. SCHWARTZ, PH. *Zeitschr. f. Khk.* 31, 51, 1922.
11. HARBITZ, FR. *Norsk Magazin f. Lægev.sk.* 82, 125, 1921.
12. RYDBERG, E. *Cerebral Injury in New born Children consequent on Birth Trauma with an Inquiry into the Normal and Pathological Anatomy of the Neuroglia.* *Acta Pathol. Suppl. X*, 1932.
13. RODDA. *Journ. of Am. Med. Ass.* 75, 452, 1920.
14. WARWICK. *The Am. Journ. of Dis. of Childr.* 21, 488, 1921.
15. SUNDE, A. *Norsk Mag. f. Lægev. Suppl. Nov.* 1930.
16. TOVERUD, K. U., HÄUPL and TOVERUD, G. *Den norske Tannl. for. Tidende V—VI*, 1934.
17. TOVERUD, K. U. *Zeitsch. f. Kinderheilkunde.* 56, 66, 1934.
18. PATTEN, C. A. and ALPERS, B. J. *Am Journ. Psychiatr.* 12, 751, 1933.
19. TOVERUD, K. U. *Archives of Dis. in Childhood* 10, 313, 1935.
20. YAVORSKY, ALMADEN and KING. *Journ. of Biol. Chem.* 106, 525, 1934.
21. TOVERUD, K. U. *Norsk Magazin f. Lægevidensk.* 468, 1935.
22. TOVERUD, K. U. *Acta Paediatr.* XVIII, 174, 1935.

The relation between water and dry substance in the human fetus; an example of constant differential growth ratio.

By

BENGT HAMILTON.¹

The series of seventeen fetuses analysed by IOB and SWANSON (1) in this laboratory offers the opportunity to study the relation between the growth of the various body components, during fetal life. In the present report will be discussed the growth of the body water.

The percent of the water in the body of the fetus shows a constant decrease during the period of intra-uterine growth, from about 95 % at three lunar months to about 75 % at ten lunar months. The relation between body water and total body weight is, obviously, not a straight line relationship. If, however, the logarithms of the values for water are plotted against the logarithms for body weight and the youngest fetus is omitted, a nearly perfect straight line relationship is obtained. (Fig. 1.) The correlation coefficient between these two sets of values is + 1.000, and the relation is expressed by the following equation:

1. $\text{Log } W = 0.9615 \text{ Log } B + 0.033$, which may be written:

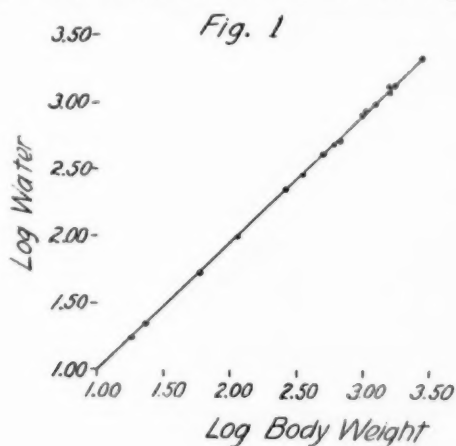
1A. $W = 1.079 B^{0.9615}$,

where W is water and B body weight, both expressed in grams. The experimental error in obtaining the data is estimated at

¹ The University of Chicago Department of Pediatrics.

about 5 %, and Table I shows that if body water is calculated from body weight by means of this equation, the calculated values always fall within the limits of experimental error.

The chief experimental error in obtaining these data is the possibility of water loss before the whole fetus is weighed. Such losses were, as far as possible, guarded against, but it should be pointed out that if such an error occurred, it would be nearly exactly duplicated in the value for body water. This latter value is the difference between the wet weight and the



dry weight, and the error in obtaining the dry weight is probably, very small. It is possible that the excellent correlation between body weight and body water may, partly, be due to the fact that both determinations have nearly identical errors. As the body water makes up such a large part of the body weight, we have, in plotting them against each other, in fact plotted body water against a value which, for the most part, is made up of body water itself and subjected to the same error in determination. Although the relationship expressed in the above equations may be of practical importance for the estimation of the water content of a fetus of given weight, it seems a more logical procedure to study the relationship

Table I.

Values in Grams.

The determined values for dry substance and water from the paper by LOB and SWANSON (1.)

No.	Body Weight	H ₂ O found	H ₂ O calculated	Found minus calculated	% Difference
14	18.2	17.2	17.5	- 0.3	2
13	23.9	22.5	21.5	+ 1.0	4
12	59.4	55.0	54.8	+ 0.2	0
17	114.5	101	103	- 2	2
15	259.0	226	226	0	0
9	335.0	294	289	+ 5	2
6	490.0	430	416	+ 14	3
5	590.0	504	499	+ 5	1
8	570.0	488	482	+ 6	1
11	1,010.0	865	832	+ 33	4
1	960.0	798	798	0	0
10	1,205.0	995	987	+ 8	1
2	1,555.0	1,239	1,265	- 26	2
4	1,545.0	1,270	1,254	+ 16	1
3	1,615.0	1,308	1,310	- 2	0
7	2,915.0	2,202	2,319	- 117	5

between the two basic factors: the water and the dry substance of the body.

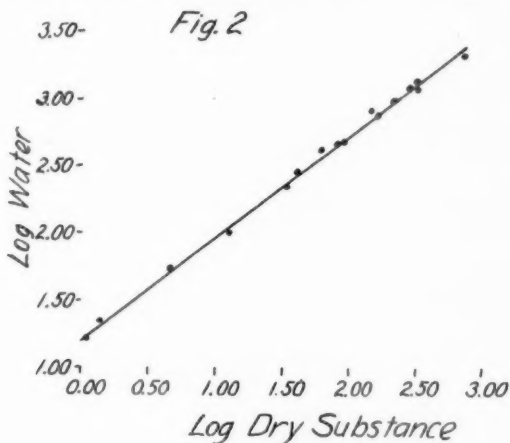
Plotting water against dry substance we find that no straight line can satisfactorily be fitted to the values. If the smaller fetus is omitted, however, the logarithm for water plotted against the logarithm for dry substance shows a straight line relationship. (Fig. 2.) The correlation coefficient is $+0.9986 \pm 0.0007$. Water may be expressed in terms of dry substance by the following equation:

$$2. \quad \text{Log } W = 0.7603 \text{ Log } D + 1.2255,$$

where W stands for water and D for dry substance. This equation may be written:

$$2A. \quad W = 16.81 D^{0.7008}$$

The type of relationship which here is shown to exist between the water and the rest of the body has been called a constant differential growth ratio (J. HUXLEY (2)). A great number of instances are known in which the relationship exists between



the growth of an organ or a limb and the growth of the rest of the body. As to the body water, it has been shown by TEISSIER (3) that in the larvae of *Tenebrio molitor* the relation between water and total body weight can be expressed by an equation $y = kx^p$ (k and p being constants); the relation between water and dry substances does not seem to have been tested. It is, we think, of great interest that in the human fetus similar relationships seem to hold.

The agreement between the actually determined water content of the fetus and the water content calculated from equation 2 may be seen in Table II. The difference between calculated values and those actually found is less than 5 % in

Table II.

Values in Grams.

(The determined values for dry substance and water from the paper by IOB and SWANSON (1).)

No.	Dry substance	H ₂ O found	H ₂ O calculated	Found minus calculated	% Difference
14	1.1	17.2	18.1	- 0.9	5
13	1.4	22.5	21.7	+ 0.8	4
12	4.5	55.0	52.7	+ 2.3	4
17	12.9	101	117	- 16	16
15	32.8	226	239	- 13	6
9	41.1	294	286	+ 8	3
6	60.5	430	380	+ 50	12
5	85.7	504	496	+ 8	2
8	82.7	488	482	+ 6	1
11	146.3	865	744	+ 121	14
1	162.1	798	804	- 6	1
10	211.4	995	985	+ 10	1
2	316.9	1,239	1,339	- 100	8
4	275.4	1,270	1,204	+ 66	5
3	306.6	1,308	1,307	+ 1	0
7	714.0	2,202	2,484	- 282	13

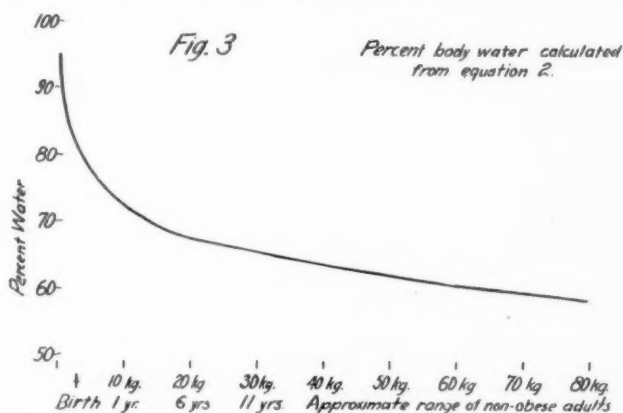
ten of the sixteen cases, that is, probably within the limits of error of the method of determination. In two cases the difference is more than 5 % and less than 10 %, and in four the difference is more than 10 %.

The fact that the youngest fetus does not fit the curve may indicate a different type of growth at that period; it may, however, have been an abnormal fetus, as its appearance made it seem possible that it had been dead some time before evacuation (Personal communication from Dr. SWANSON.)

The gradual drying up of the body during growth continues after birth, and the water content of the adult body is generally given as 58 %—65 %. (These figures are given by

TOBLER and BESSAU (4) without stating their source.) In one case¹ a body with the weight of 40,694 grams was found to contain 65.7 % water. It is obvious that after birth there must be considerable normal variations in the water content of the body, dependent on the amount of fat present.

If equation 1 is used outside of its verified range, we find, for weights from 40,000 to 80,000 grams (approximate adult weight range in non-obese people) values for water content from 72 % to 70 %; that is, this equation does not hold in



that range. If, however, equation 2 is tested for the same range, we obtain figures for water content from 63 % to 58 %, which is, nearly exactly, the figures quoted by TOBLER and BESSAU for the water content of the adult body. For a weight of 40,694 grams, the equation gives a water content of 62.6 %, which is rather close to the 65.7 % found in the case quoted above. In Fig. 3 a curve has been constructed from equation 2 predicting the percent of water in the body at various weights and approximately corresponding ages. It has just been shown that the part of this curve lying within the adult range agrees with the few experimental data available; whether the first part of the curve, from birth to adult age, is in agreement

¹ Quoted from Dr. SCAMMON's lectures.

with actual facts is impossible to say as, to my knowledge, no data have been published by which this part of the curve could be checked. It seems dubious that such data will ever be forthcoming, but if they are, and if they fit the curve, then equation 2 would prove to be an expression of the relation between the increase of body water and dry substance that would be true from the third month of fetal life to adult age.

Bibliography.

1. IOB, V. and SWANSON, W. W. *Am. J. Dis. Child.*, 47: 302, 1934.
2. HUXLEY, JULIAN S. *Problems of Relative Growth*, LINCOLN MACVEAGH, The Dial Press, New York, 1932.
3. TEISSIER, G. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 100: 1171, 1929.
4. TOBLER, L. and BESSAU, G. *Allgemeine Pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter*, J. F. BERGMANN, Wiesbaden. 1914.

(FROM THE PEDIATRIC DEPARTMENT (DIR. PROF. C. C. DE LANGE)
OF THE UNIVERSITY OF AMSTERDAM).

Respiration and Basal Metabolism in Childhood during Sleep.

By

M. de BRUIN, M. D.

Respiration and basal metabolism in children during sleep, having as yet scarcely been studied and the data in the literature often being contradictory, it seems useful to record the information on this subject, obtained in the course of our investigations on basal metabolism in childhood.

The subjects for this study were 22 children, ranging in age from 1 to 9 years, in whom basal metabolism was measured with the apparatus of DUSSEY DE BARENNE and BURGER. The KROGH spirometer, which is part of this apparatus enabled us to obtain at the same time data on respiration.¹

The average sleeping period during which respiration was recorded was 10 minutes. In some children tracings were obtained shortly after they had dropped asleep, in others after they had slept for $\frac{1}{2}$ —1 hour. It proved to be of no considerable influence whether the tracings were obtained after a long or short period of sleeping.

From 17 children one record was obtained; from 4 two records on following days and from 1 three records.

Rate of respiration. Most authors state that respiratory rate is slower during sleep (VORMITTAG², VOGT³, HOLT⁴ a. o.)

¹ Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1932. 1466. Geneesk. Bladen 1930 III—IV.

² Monatschr. f. Kinderh. 1933. 250.

³ Monatschr. f. Kinderh. 1929. 460.

⁴ HOLT's Diseases of Infancy and Childhood 10th Edition.

According to GREGOR¹ this holds true only for infants, there being no considerable differences between sleeping and waking in older children. EKSTEIN and ROMINGER² observed even in infants no decrease in respiratory rate after prolonged sleeping.

In most of our children respiratory rate was slower during

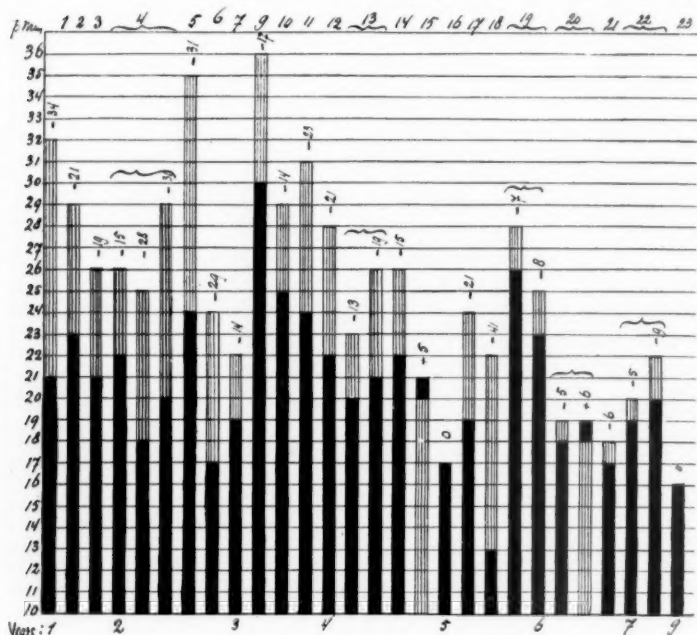


Fig. 1. Respiratory rate.

sleep, the decrease varying from 5 to 41 percent. In 2 children the rate of respiration remained unchanged, in two it was slightly more rapid (5 and 6 percent Fig. 1)³. Further

¹ Arch. f. Physiol. Phys. Abt. 1902 Suppl. 59.

² Arch. f. Kinderh. 1922. 1.

³ Fig. 1 shows the results of our investigations on the rate of respiration. The whole column (black and hatched) represents respiratory rate in waking; the black column in sleeping. In the few cases in which respira-

on it was proved, that great variations in respiratory rate are in existence in different children, as well in waking as in sleeping. No relation was existing between rate of respiration and age. Neither is a definite relation evident between lowering of respiratory rate during sleep and age. Possibly the decrease is somewhat more pronounced in young children. In 5 children respiration was repeatedly observed during sleep. Here also great variability on different days was evident, although not so striking as between different children.

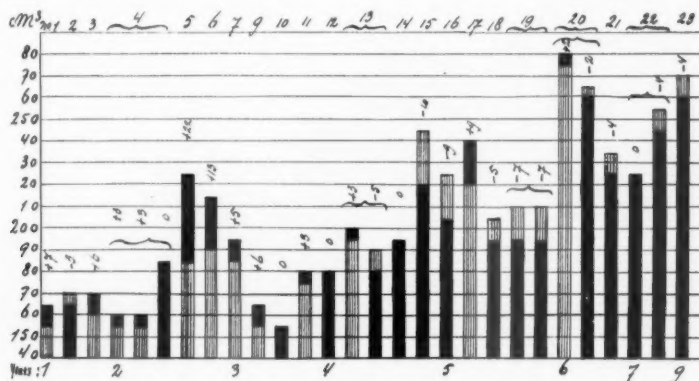


Fig. 2. Depth of respiration.

Depth of respiration, i. e. the average volume inspired at one inspiration (Fig. 2). The variability in depth of respiration is still greater than that in respiratory rate. In 11 children depth of respiration became less during sleep, breathing becoming more superficial, in 5 it remained the same, in 12 it was increased. Depth of breathing is less influenced by sleep than is rate of breathing. In young children respiration is mostly deeper during sleep, in older children it tends to be more superficial. In no way the findings of some authors,

tory rate was increased during sleep, the lower part of the column is hatched, representing breathing before sleep; the increase during sleep is shown by the little black column above the hatched part. The same method has been followed in the other figures.

that during sleep respiration becomes as a rule markedly deeper, was corroborated, especially not in older children.

Fig. 2 proves, that with increasing age respiratory depth seems to get more profound, yet no definite correlation could be established. Comparison of the tracings of the children who were examined twice and thrice shows a rather low variability.

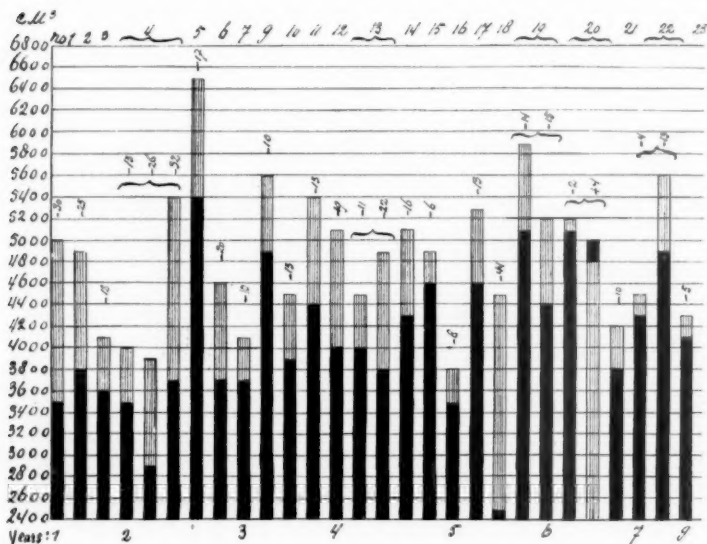


Fig. 3. Respiratory volume pro minute.

As will be stated later on basal metabolism is lowered during sleep. As a relation is probably existing between basal metabolism and the intake of oxygen, the influence of sleep on the minute volume, i. e. the average respiration pro minute was studied. During sleep minute volume was — with one exception — always lowered (Fig. 3). It is remarkable that notwithstanding the great variability in respiratory rate and depth both in sleeping and waking, minute volume, i. e. the product of these two factors always is lowered during sleep,

as might have been expected in accordance with the decreased basal metabolism.

Minute volume is very variable. The greatest decrease during sleep amounted to 44 percent. No definite relation between age and minute volume could be established. Samples from 2 and 3 following days differed widely. The greatest decrease in minute volume (nr. 4 and nr. 18) was caused by lowering of respiratory rate, respiratory depth remaining nearly unchanged (compare figures).

Some authors studied — mainly in adults — the character of respiration in the period between waking and sleeping and during sleep. BETHE¹ states that respiration during sleep is regular, the pause after inspiration disappearing, expiration being relatively more rapid and followed by a prolonged expiratory pause. During deep sleep various pathological forms of breathing may be observed a. o. CHEYNE-STOKES breathing (Mosso²). Also abnormally long postexpiratory intervals may be seen as Mosso stated in adults and PEIPER³ in children. These intervals of apnea are sometimes of 50 seconds' duration. After the pause respiration as a rule begins regularly; only if it has been very much prolonged a dyspnoic phase with deep respiration follows. Mosso believes that during the intervals of apnea occurring after expiration sleep becomes more profound CZERNY⁴ observed abnormal breathing during sleep in infants, a. o. BIOT respiration, VORMITTAG saw sometimes CHEYNE-STOKES breathing in infants, but not in older children.

From our own tracings could be learned, that the character of respiration in older children, dropping to sleep and sleeping is of extreme variability. Sometimes no change occurs. Often before sleeping respiration becomes very irre-

¹ V. BERGMANN, EMBDEN, ELLINGER, *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* Vol. 17. p. 567.

² *Arch. f. Physiol. suppl.* 1886. 37.

³ *Jahrb. f. Kinderh.* 107 (57) 4. 191—200.

⁴ *Jahrb. f. Kinderh.* 1892. 33. 1.

gular with great variations as to depth and rate. After some time respiration becomes regular again. Intervals of apnea after expiration were noted; also respiration resembling the CHEYNE-STOKES type; the type of BIOT did not occur. Characteristic is a record (Fig. A) showing quiet breathing before sleeping (A 1) followed by respiration not unlike the second parts of CHEYNE-STOKES breathing (A 2) while the child was

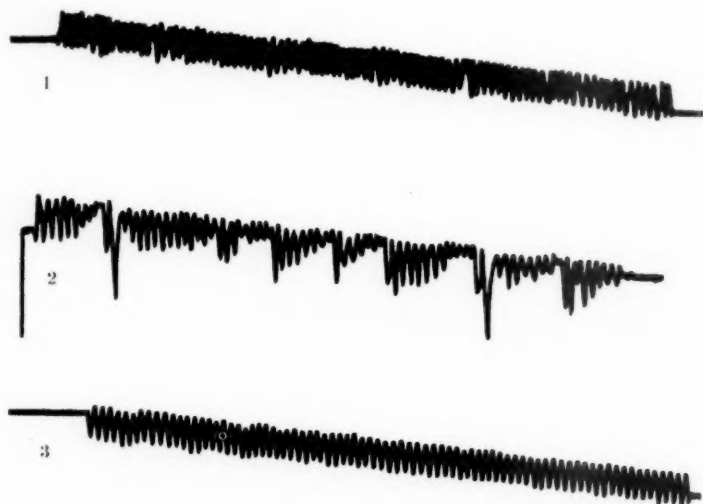


Fig. A.

dropping off to sleep, and finally changing into a normal type of respiration during deep sleep (A 3). We saw this type repeatedly.

Little is known on the influence of sleep on basal metabolism in childhood. In studies on basal metabolism in children this factor is neglected. Even so that in a number of investigations, undertaken in order to establish normal standards no attention was paid to the fact that part of the children were sleeping when under observation. Yet basal metabolism

is influenced by sleep in no small degree. BENEDICT¹ found a decrease of 13–20 percent in adults and about the same percentage in children. WILSON² observing 3 children found a decrease of 12–27 percent. WANG and KERN³ in a study covering 12 children ranging in age from 4 to 10 years found that

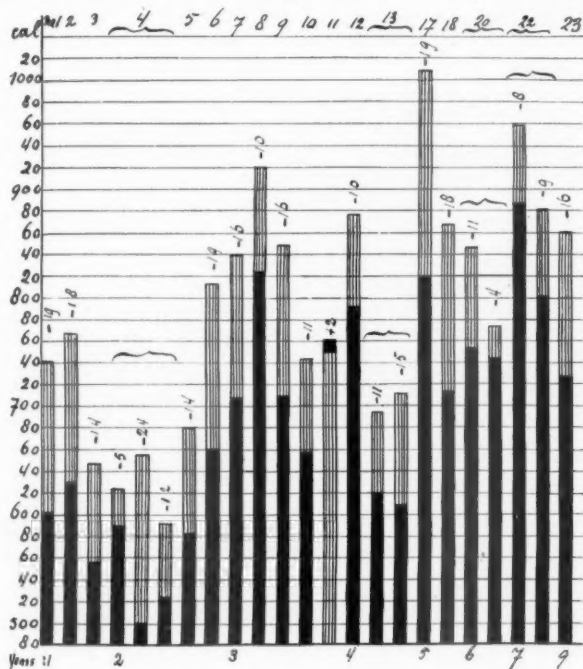


Fig. 4. Basal metabolism.

basal metabolism was lowered in all children from 6–30 percent with an average of 15 percent. In 9 children basal metabolism was lowered more than 10 percent. No correlation was observed between the decrease and either the sex or the age.

¹ Lectures on Nutrition Mayo Foundation Lectures. Saunders et Co. Philadelphia and London 1924–1925. 1. 7.

² Am. Journ. of Dis. of Childr. 1926. 31. 335.

³ Am. Journ. of Dis. of Childr. 1928. 36. 83.

We measured basal metabolism during sleep in 18 children (Fig. 4). A comparison with the results obtained in waking proved that — with one exception — basal metabolism was considerably lowered during sleep. The variability was not less striking than in the cases observed by WANG and KERN. From 23 records, 18 showed a decrease ranging from 10–20 percent. From one sample (nr. 4) can be learned, that even in the same child basal metabolism may vary widely on different days, basal metabolism being lowered the first day 5 percent and the following 24 percent. However it must be borne in mind that great variations occur normally in basal metabolism in different children; the same holds true for respiratory rate, depth of respiration and minute volume. Therefore the differences we observed are less striking than they may seem. Basal metabolism and respiratory volume are both lowered during sleep; the former as a rule more than the latter. In 8 cases the relation was inverse, basal metabolism being less lowered.

In 17 children the differences between the decrease in respiratory volume and in basal metabolism amounted to less than 10 percent. Considering the great variations occurring in these factors the conclusion seems justified that a definite relation is in existence between basal metabolism and respiratory volume, both adopting themselves very soon to the abased metabolic process during sleep.

Conclusion. In children breathing is changed during sleep, the volume of respiration pro minute being considerably lowered. The decrease as a rule does not surpass 25 percent.

The change in respiratory depth being rather small, respiration getting in some cases even deeper during sleep, the decrease in minute volume is mainly caused by a slower respiratory rate.

Basal metabolism is lowered soon after the beginning of sleep. The decrease in basal metabolism is generally less pronounced than that in respiratory volume. Exceptions were noticed.

FROM THE STOCKHOLM HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES, (HEAD: DR. R. BERGMAN), AND FROM CROWN PRINCESS LOVISA'S HOSPITAL (HEAD OF THE MEDICAL DEPT.: PROFESSOR A. LICHTENSTEIN, AND OF THE SURGICAL DEPT.: DR. E. PERMAN.)

Studies in Scarlet Fever.

XVII.

Surgical scarlet fever.

By

FRITZ KARLSTRÖM.

It is generally assumed that the virus of scarlet fever, as well as that of other infectious diseases, usually enters the organism through the mucus membrane of the throat, especially through the tonsils. The fact that one of the first symptoms of the disease to appear is usually an obvious inflamed redness of the throat, goes to prove this theory. Seeing that Dick and Dick succeeded in provoking a typical scarlet fever by swabbing hemolytic streptococci on the tonsils, an experimental support of this theory was obtained. All authors who, however, have been occupied with these questions, state that the portal of entry can also be another one, viz. a skin-lesion of some kind, or the mucus membrane of the uterus, especially post partum. These cases, therefore, were of old designated »surgical, sore or traumatic scarlet fever», and in such cases, where the uterus is thought to have transferred the virus they are named »puerperal scarlet fevers».

It is, however, very difficult, and, on the whole, impossible to prove how the infection occurred in the single cases, and the authors, therefore, must be satisfied with certain reasons, indicating an extra-pharyngeal entry of the virus. Some authors put forward one or more of the following conditions for such an entry: There must not only be a wound, but the rash must also emanate from this and be very distinct, the time of incubation must be short, the enanthem must be very slight and appear later than the rash. Other authors

are of the opinion that there only shall be a wound at the onset of scarlet fever.

This group of diseases becomes, naturally, better restricted if the conditions are more limited for cases referring to it, but the frequency and importance of this group diminish in the same degree. If we let the first-mentioned conditions be the guiding principles, and critically examine the cases of surgical scarlet fever, mentioned in the literature, we find that only a small number really ought to be referred to this group. Even as regards these cases there is only, as already mentioned, a probability, but no binding proof that the mode of infection was not the usual one.

In the older literature there are many cases classified in this group, though there is every probability that it was not even a question of scarlet fever.

Already in 1886 HOFFA collected a great number of cases from the literature. According to H. the »scarlet fever rash», having emanated from the wound, was in reality either »erythema congestivum», due to reflectively arisen vasomotorial disturbances, or an irritative redness after treatment with sublimate or phenol, or finally, and perhaps most usually, erysipelas. Ten years later BRUNNER collected 20 cases. He reports that in many of these cases the redness might have been lymphangites and erysipelas. In 1908 DAVIDOVITSCH published 20 of his own cases, all of which were probably real scarlet fever. In 5 of them the rash emanated from the wound. Besides many other combinations of cases (GREENHILL, SCHEPPOKAT etc.) there is described a rather considerable number of single cases, (for instance by JURINAC, KORACH, LEUBE and SCHLOSSMAN). The reasons why the cases have been referred to this group of diseases vary considerably. Not until after the invention of Schultz-Carlton's extinction reaction, (in 1918), did we get a means by which scarlet fever could be distinguished with certainty from diseases with a similar rash.

Thus there is no generally accepted definition of surgical scarlet fever, but it seems as if most of the authors, nowadays, are satisfied with the combination »scarlet fever-wounds». At

the Stockholm Hospital for infectious diseases our definition of the disease is the following: »*The appearance of a sure scarlet fever in a patient with skin-lesion which was not healed a week before the onset of the rash.*»

Naturally it can be a question of a time relation and not a causal relation, and we can, perhaps, imagine that the outbreak of the disease just then was caused by a reduced resistance in the organism at the time in question. Even if it is thus impossible to determine in the single case, how the transmission of the infection occurred, we can, perhaps, make certain observations in a combination, which in all probability show that the virus entered through a wound.

The time of a week can, at least practically, be indicated as the maximum limit for the time of incubation, though it is said that in rare cases it can be longer.

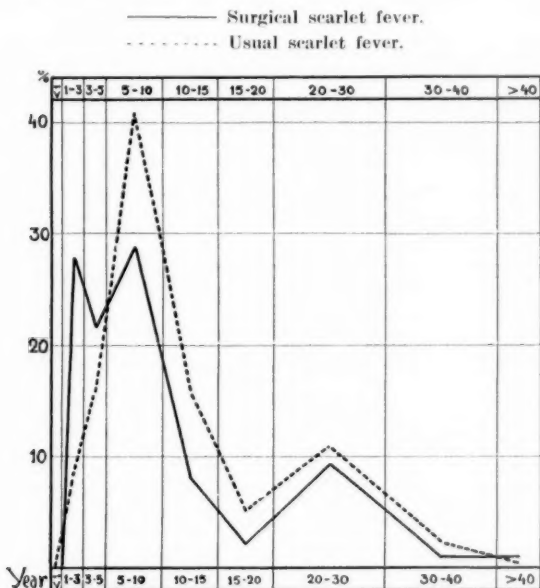
The following investigation is based upon a material consisting of patients from the Stockholm Hospital for infectious diseases for the ten year period 1925 to 1934. The material is of great value, because the statements of the journals are very complete concerning reports that are of especial interest in this connection, (e. g. hemolytic streptococci in wounds and throat and the extinction reaction). In addition, some combinations of cases have been made during the same time of the material from the Medical and Surgical Departments of Crown Princess Lovisa's Hospital. I am much indebted to the Heads of the above mentioned hospitals for allowing me to use the material and for good advice given.

Frequency and age.

The importance and prevalence of the disease are very differently indicated, due to the fact that its definition has not been congruous. Some authors consider it rather common, while others regard it as a rarity. In a report from *Durand's Hospital* in Chicago, where the conditions are about the same as ours, the frequency is indicated to be 1.0 per cent, (27 out of 2,595 cases of usual scarlet fever). At the

Stockholm Hospital for infectious diseases 97 cases have been nursed during the above-mentioned ten year period, making 1,7 per cent of all cases of scarlet fever (6,135). Stockholm, with its inhabitants of about $\frac{1}{2}$ million, should thus have about 10 cases a year.

The distribution within different ages appears from the following curve:



As it appears from this curve, the proportion between surgical and usual scarlet fever is about the same within different ages, with the exception that the relative frequency of the former is higher within the age of infancy. This is explained by the fact that the burns are most frequent during this time.¹

¹ The curve of usual scarlet fever is based upon all cases of the disease during the above-mentioned ten year period.

The time of incubation.

The meaning of the »time of incubation« is the period of time that passes between the occurrence of the skin-lesion and the appearing of the rash. Thus we presume that the infection occurred at the same time as the operative or traumatic wound, and that the virus was transferred at the date of the infection either from without, or could earlier have been fixed on skin or mucus membrane and obtained an entry into the organism through the wound.¹

Due to the fact that great many virus are transferred at the same time to blood and lymphatic vessels, it is probable a priori that the time of incubation is short. Another reason for this is the fact that the virus develops rapidly its pathogenic action in an organism whose resistance is reduced by a disease that has led to an operation, either by the operation as such, or by another trauma. The experimentally provoked scarlet fever of STICKLER further substantiates this theory. S. injected subcutaneously scarlatinal throat mucus, treated with phenol, and obtained scarlatinal rash already 32 hours on an average

Table I.

The time of incubation in days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21	28
DAVIDOVITSCH (1908)			3		2	11	1	3	6		2	1	1			
GREENHILL (1930)		2	6	3	10	3	2	5	3			1			2	1
JOE (1932)			4	5	5	2					1					
PORT (1922)		4	2	2		2		1	2	1						
SCHEPPOKAT (1929)	1	5				—	—	6	—	—	—	—	4	—		
The author (1935)	13	11	14	16	12	5	6	1	2	1	2	3	1	3	6	1
Total	20	26	24	33	30	8	15	12	3	4	4	4	1	3	8	2
(The cases of SCHEPPOKAT not included)																

¹ SCHLOSSMAN reports that the infection occurs in a similar way in usual scarlet fever. According to S. a deficiency of the mucus membrane must be present in the throat, if the virus is able to enter the body, and thus all cases of the disease could be referred to surgical scarlet fever in a wider sense.

after the injection. As has been mentioned earlier in this paper, many authors make a short time of incubation a condition that the case in question shall be classed among the surgical group.

In Table I the time of incubation is indicated in some earlier combinations of cases and in my own cases.

It appears from the Table that *the time of incubation is rather short*, and a considerable part of the cases, (19 per cent of the whole combination of cases and 25 per cent of my own cases), falls under the first 48 hours.

Table II shows the length of the time of incubation in different wounds and operations.

Table II.

The time of incubation in days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	21	28	Total
Burns	1	1	4	6	3	1	2			1	1		1			1	22
Other external skin lesions		2	5		2	3	1			1				1	1		16
Lymphadenites and superficial abscesses	6	3	1	4	1		1										16
Drained appendicitis, empyemas etc.	3	1	3	2			1		1						3		14
Clean op. (hernias, appendicitis etc.)		3	1	2	3							1		1			11
Tonsillectomies and abrasio	1	1			3	1	1					1			1		9
Vaccinations	1			1				1	1			1					5
Palatal op.	1			1										1	1		4
																	97

As it appears, *the time of incubation is especially short in the deep and superficial suppurations*. These can be interpreted as the first manifestations of the disease, the rash appearing later on. They can even be explained as complications of a previous, not diagnosed, scarlet fever, the rash in that case being only a recurrence. If we, however, examine them with regard to hemolytic streptococci in throat and wound and the intensity of angina, (see the following), we find that these

cases, (as even the other ones with a time of incubation of 1 to 2 days), do not differ from the material in its entirety.

The nature of the surgical affection.

The statements as to the frequency of surgical scarlet fever after different diseases vary considerably, which appears from the combinations of cases later on in this paper.

SCHEPPOKAT (68 cases): 16 cleft palates, 12 hernias and other clean operations of different kinds, 8 fractures and luxations, 5 congenital deformities, 4 coxitis, 4 empyemas, 3 internal diseases, 2 hemangiomas, 2 spondylites, 2 deep abscesses, 1 burn.

DAVIDOVITSCH (50 cases): 14 skin-lesions, 11 deliveries, 9 clean, 3 purulent, 7 gynecological operations, 6 burns.

ELLENBECK (28 cases): 11 aseptic and primary infected wounds, 9 wounds of another kind, 8 abscesses, (empyema, phlegmon etc.)

JOE (25 cases): 13 tonsilectomies, 5 clean operations, 4 appendectomies, 2 mastoiditis and 1 empyema-operations.

Reports from *Durand's Hospital* in Chicago, (24 cases): 11 skin-lesions, 6 operations in ear, nose and throat, 2 laparatomies, 2 puerperal cases, 2 burns, 1 vaccination.

My own 97 cases are seen in Table II.

From the foregoing we can, naturally, form no opinion at all, as to whether the risk of complicating scarlet fever is greater after certain operations or injuries, than after others. The relative frequency of scarlet fever in relation to the surgical disease must therefore be determined. As far as I could find, such an investigation has not been accomplished earlier.

In order to try to contribute to the clearing up of this question, I have made a combination of the material in the Surgical Department of C. P. L's Hospital. Since this hospital is intended only for children, my investigation has reference only to ages up to 15 years, (87 per cent of the material from the Stockholm Hospital for infectious diseases belong to this age). The result appears from Table III.

Table III.

	Burns	Other ext. skin- lesions	Lymphad. and superfic. absc.	Drain. append. and em- pyemas	Clean. op.	Tonsil- lect. and abrasio	Palatal op.	Total
Numb. of cases w. injuries a. op. at C. P. L. H.	100	100	750	1,300	1,850	5,500	200	9,800
Number of cases w. s. sc. f. at C. P. L. H. .	6	1	3	9	10	6	4	39
%	6.0		0.4	0.7	0.5	0.1	2.0	0.4

The figures of the Table seem to prove, that the frequency of complicated scarlet fever is greater in burns and palatal operations; in throat-operations, on the contrary, it is lower than in wounds of another kind. The figures, however, are too low for any statistically definite conclusions to be drawn. (As concerns the interpretation of the Table, see the following.)

There is an old conception that burns play an important rôle in surgical scarlet fever. MINKEWITSCH, for instance, reports that of 166 cases, 30 (= 18 per cent) contracted scarlet fever. He therefore proposes prophylactical measures and has treated all his burns with a salve, containing anti-virus, and injected serum in addition. »We believe», he says, »that by employing anti-toxic scarlatinal serum in time, scarlet fever can be prevented in burns.» As has been mentioned already, *the cases of surgical scarlet fever in my material are relatively frequent in burns.* (Tables II and III).

Throat-operations attract naturally a special interest in this connection. According to investigations, among others by BRADFORD and KAISER, it seems very probable, though not statistically proved, that the frequency of scarlet fever is lower in tonsillectomied cases than in others. Immediately after a tonsillectomy, the risk of a disease ought, therefore, to have diminished through the absence of the tonsils, but the question remains, however, as to whether this circumstance is counter-balanced by the fact that the blood- and lym-

phatic vessels stand open against the surface of the wound, especially as hemolytic streptococci can be present in the cavity of the mouth, even in quite healthy individuals.

JOE combines the operation with scarlet fever and proposes that the patient ought to be Dick-tested before the operation is made, and in cases of positive reaction he should be passively immunized. With regard to the frequency of tonsillectomy we must, however, demand that many reasons go to prove a connection between this operation and scarlet fever.

Patients who have undergone the above-mentioned operation at Crown Princess Lovisa's Hospital, must rest at the Hospital for generally 3 to 4 days after this operation. Some of them could, therefore, have fallen ill with a complicated scarlet fever after their return home, and thus not have been included in the material from this Hospital. (Table III). A week after the operation, however, a great number of the cases were examined at the Out-patient Department. All diagnosed cases of scarlet fever come sooner or later to the Epidemic Hospital, and, as is seen from Table II, these amount to only 9 (out of which 6 came from C. P. L. H.). Thus we can certainly conclude from Table III that the *risk of scarlet fever is not greater after a tonsillectomy than after other operations or injuries.*

Hemolytic Streptococci.

Whether the hemolytic streptococci (h. s.) are the virus of scarlet fever, or if they play only a secondary pathogenic rôle, is not established. It is certain, however, that they exist rather constantly in the throat at the onset of the disease. The opinion that the throat is the usual portal of entry for the virus is, among other things, based upon this fact. In surgical scarlet fever, where the virus is said to enter the organism by other ways, h. s. are perhaps not so often present in the throat. With the exception of some single cases that are described and in which there were no h. s. in the

throat, I did not succeed in finding any statements in the literature about it.

At the Stockholm Hospital for infectious diseases all the patients have been examined on admission as regards h. s. in the throat, and on discharge nearly all of them. As only one test was made, the figures of positive findings give minimum values. In Table IV the number of cases with h. s. on admission and on discharge are indicated as regards surgical and usual scarlet fever. The figures of the latter are taken from the work of LICHTENSTEIN and based upon a material from the first half of the above-mentioned ten year period. Only the cases of surgical scarlet fever from this time have, therefore, been included.¹

Table IV.
Hemolytic streptococci in the throat in surgical and usual scarlet fever.

	<i>On admission</i>	<i>On discharge</i>
S. sc. fev.	Number of cases 36	Number of cases 34
	Of them + 16	Of them + 20
	% + 44	% + 59
	% average mistakes . . . 8,26	% average mistakes . . . 8,43
Us. sc. fev.	Number of cases 2,909	Number of cases 2,510
	Of them + 2,41	Of them + 1,476
	% + 82	% + 59
	% average mistakes . . . 0,69	% average mistakes . . . 0,98
	Difference $39 \pm 8,29$ %	Difference 0

¹ Cases that have been operated in throat and cavity of the mouth have not been included. Except 2 (where the rash appeared 12 and 15 days respectively after the operation) all of them have h. s. in the throat on admission, on discharge, however, only the half.

If we compare surgical scarlet fever from the whole ten year period, with usual scarlet fever from the first half of this period, we get, naturally,

The Table shows that *hemolytic streptococci in the throat are much less prevalent in surgical than in usual scarlet fever at the onset of the disease. At expiry they are equal in number in the two groups of diseases.*

Angina as a primary symptom.

On admission of patients to the Stockholm Hospital for infectious diseases, status is taken by different physicians. As many subjective opinions prevail, the material, based upon these statements, must be examined with a certain reservation. To decide if angina is usual as a primary symptom in surgical scarlet fever, I have divided the material into 2 groups: In one of the groups I have put together those cases, whose throat status indicates »pronounced» or »intense redness» or peritonsillar edema and in the other group cases with »no», »slight» or »moderate redness». The limit becomes, naturally, vacillating. As a comparison, 100 cases of usual scarlet fever have been employed as well as the material of NORDWALL from the same Hospital, (the distribution has been made in similar manner as regards this material).

Table V.

Strongly reddened throats in surgical and usual scarlet fever.

	Number of cases	Number of strongly reddened throats	% strongly reddened throats	% average mistakes
S. sc. fev. Author . .	84	38	45	5,43
Us. sc. fev. NORDWALL	416	270	65	2,33
Author . .	100	67	67	4,70

Differences $20 \pm 5,91\%$ and $22 \pm 7,18\%$ respectively.

higher but not so valuable figures for this investigation. Out of 84 surg. sc. f. 31 have h. s. in the throat and thus $37 \pm 5,27$ per cent. The difference between s. and u. sc. f. becomes $46 \pm 5,31$ per cent.

It appears from the Table that *an obvious angina is not so frequent as a primary symptom in surgical as in usual scarlet fever*. The figures are statistically confirmed; as already mentioned, a certain reserve must, however, be made on account of the nature of the material.

Pharyngeal redness and hemolytic streptococci.

H. s. can, as already mentioned, be present in the throat of fully healthy persons. How often this occurs is surely largely dependent upon the fact as to whether scarlet fever was recently, or still is frequent at the place in question, and even upon the seasons. The frequency is probably also different in different places. In pharyngeal inflammations we have reasons to expect that h. s. are more frequent than usual. This hypothesis is confirmed, by REICHENMILLER among others who indicates 9 per cent in healthy and 26 per cent in reddened throats. How the matter stands with surgical scarlet fever in this respect is seen in Table VI.

Table VI.

Throat redness and hemolytic streptococci.

	Number of cases	Number of cases with h. s.	% cases with h. s.	% average mistakes
Strongly reddened throats . . .	38	21	54	8,09
No, somewhat or moderately red. throat	46	12	26	6,47
Difference $28 \pm 10,34$ %				

It appears from the Table that *hemolytic streptococci are more prevalent in highly reddened throats than in others*, though this conclusion is not fully proved statistically.

Hemolytic streptococci in throat and wounds.

In 53 cases h. s. have been investigated at the same time in throat and wounds.

Table VII.

	+ h. s. in wounds	- h. s. in wounds	
+ h. s. in throats	12	2	14 (26 %)
- h. s. in throats	20	19	39 (74 %)
	32 (60 %)	21 (40 %)	

The difference between the number of cases with h. s. in the wound and the number of cases with h. s. in the throat $34 \pm 9.03\%$.

The table shows that *hemolytic streptococci can be found more often in wounds than in throats in cases of surgical scarlet fever.*

Complications, recurrences and treatment.

The way by which the virus entered the body may scarcely influence the progress of the disease. In the literature it is also generally stated that surgical and usual scarlet fevers do not differ very much from each other clinically. JOE, however, points out that complications are not so frequent in the former as in the latter. In Table VIII the frequency of com-

*Table VIII.***Complicated cases.**

	Number of cases	Number of cases with complications	% cases with complications	% average mistakes
S. sc. fev.	97	31	32	4.73
Us. sc. fev.	1,050	350	33	1.45

Difference 1 ± 4.95 .

plications in my material is compared with that of LICHTENSTEIN as regards usual scarlet fever.

The Table shows that the complications occur about as often in surgical as in usual scarlet fever.

While the 97 cases of surgical scarlet fever have 11 (= 11 per cent) recurrences, the 6,139 cases of usual scarlet fever have 631 (= 10 per cent) recurrences.

The frequency of recurrences is also about the same.

The principles of the treatment have been the same as those of usual scarlet fever. When the patients were influenced and had fever of more than 39° Celsius, anti-streptococcal- or convalescent serum was given. The effect was as good as in usual scarlet fever.

It could not be observed that scarlet fever retarded the healing of the wound.

Scarlet fever in a Surgical Department for children.

WEAVER writes, (in Abt's Pediatrics): »It does not appear to have been satisfactorily shown, that scarlet fever is more readily contracted by persons with wounds than by others.» He does not indicate any investigations, and I myself have not been able to find any.

In order to try to elucidate the question, I have employed the material from the Surgical Department of C. P. L. H. Most of the patients in this department were admitted on account of external injuries, or have undergone operations. One third to one fourth of the cases, however, had no skin-lesion, (close fractures, contusions of head, etc.). It appears from Table IX how the number of cases with scarlet fever (with rash) are divided within the two groups.

Thus the frequency is somewhat higher if skin-lesion is at hand. The difference is, however, rather slight and cannot be verified statistically.

In support of the above mentioned facts concerning the risk of scarlet fever in skin-lesions, we may assume that the

Table IX.

Comparison between cases of scarlet fev., with and without skin-lesions.

	Number of cases	Number of cases with scarlatinal rash
Cases with skin-lesion	9,800	44 ($= 0,45 \pm 0,06 \%$)
Cases without skin-lesion . . .	2,700	9 ($= 0,33 \pm 0,11 \%$)
Difference $0,12 \pm 0,13 \%$.		

number of cases of scarlet fever is greater in a surgical than in a medical department. This hypothesis is further confirmed by the fact that many children are admitted to a surgical department on account of diseases, (lymphadenites, otites etc.) which are, in reality, complications of a previous, not diagnosed scarlet fever, and which are still infectious. In C. P. L. H. the Surgical and Medical Departments are of about the same size, (65 and 69 beds respectively). Except that there is a greater number of isolation cubicles in the former than in the latter, the local circumstances as well as the general nursing of the patients are about the same. The number of cases of scarlet fever in the respective departments is shown in Table X.

Table X.

Comparison between cases of scarlet fever in a Surgical and in a Medical Department for children.

	Number of cases	Number of cases of sc. fever	Number of cases of sc. fev. w. rash	Average nurs. days p. case
Surg. Dept.	12,532	77 ($= 0,62 \pm 0,070 \%$)	53 ($= 0,42 \pm 0,058 \%$)	16
Med. Dept.	7,635	43 ($= 0,56 \pm 0,085 \%$)	28 ($= 0,37 \pm 0,069 \%$)	29
		Diff. $0,06 \pm 0,11 \%$.	Diff. $0,05 \pm 0,09 \%$.	

The statistical difference is very little, as appears from the Table, and there is a great margin for mistakes.¹ The above supposition of a greater risk of infection in scarlet fever in a surgical than in a medical department has thus got no stronger support through my investigation.

Summary and conclusions.

At the Stockholm Hospital for infectious diseases 97 cases of surgical scarlet fever have been nursed during the time 1925 to 1934 inclusive. A combination of this material has been made, especially with regard to the question of how surgical scarlet fever differs from the usual one. The prevalence of surgical scarlet fever in a hospital for children has been elucidated by an examination of material from Crown Princess Lovisa's Hospital. The following conclusions may be drawn:

1. The distribution of ages in surgical scarlet fever is about the same as in usual scarlet fever; the frequency of the former is, however, relatively higher with infants.

2. The time of incubation is usually short, and in about 25 % of the cases 48 hours or less.

¹ The length of the nursing-time complicates the interpretation of the Table. On the one hand, the possibility is greater that a patient contracts scarlet fever the longer he is nursed at the hospital, but on the other hand a more rapid renewal in the department brings on a greater risk of infection.

Table XI.

	Number of case 1st to 7th days	Number of cases after the 7th day
Surg. Dept.	25 = 0,19 %	28 = 0,23 %
Med. Dept.	8 = 0,11 %	20 = 0,26 %

Table XI shows that the number of nosocomial infections in the Medical Department, where the nursing-time is longest, is about the same as in the Surgical Department, though the nursing-time there is much shorter.

3. The risk of surgical scarlet fever is probably greater after burns. It seems as if throat-operations do not increase the risk of scarlet fever.

4. Hemolytic streptococci in the throat are found in considerably fewer cases in surgical than in usual scarlet fever at the onset of the disease. At the end they are equal in number in the two groups of diseases.

5. In cases of surgical scarlet fever, hemolytic streptococci are found in more cases in the wound than in the throat.

6. In surgical scarlet fever there are probably much more often hemolytic streptococci in strongly reddened throats than in others.

7. An obvious angina as a primary symptom is probably not so often met with in surgical as in usual scarlet fever.

8. The frequency of complications and recurrences is the same in surgical as in usual scarlet fever.

9. Scarlet fever is somewhat more prevalent in children with a skin-lesion than in children with intact skin. This is, however, not statistically shown.

10. At the Crown Princess Lovisa's Hospital scarlet fever has been about as prevalent in the Surgical as in the Medical Department during the years 1925 to 1934.

References.

- BRADFORD, Am. J. Dis. Child. 44. 1932. P. 279. — BRUNNER, C. Berl. Klin. Wochr. 1895. P. 469. — DAVIDOVITSCH, N. Jahrb. f. Kindhlk. 67. 1908. P. 143. — DICK, G. F. and DICK, G. H. J. A. M. A. 77. 1921. P. 782. — —, J. A. M. A. 81. 1923. P. 1166. — —, J. A. M. A. 89. 19 7. P. 1135. — DOULL, Pub. Health Rep. 39. 1924. P. 1833. — DURAND HOSPITAL of the J. Mac Cormick Inst. f. Infect. Dis. 1924. (Abstract.) — ELLENBECH, D. Med. Klin. 1931. P. 1530. — GREENHILL, J. P. Am. J. Surg. 8. 1930. P. 1015. — HOFFA, A. Samlung Klin. Vortr., Abt. Chir. 90. 1886. P. 2679. — JOE, A. Brit. Med. J. 2. 1932. P. 351. — JURINAC, L. Med. Klin. 21. 1925. P. 1307. — KAISER Am. J. Dis. Child. 41. 1931. P. 568. — —, J. A. M. A. 89. 1927. P. 2239. — —, J. A. M. A. 95. 1930. P. 837. — KORACH, S. Dtsch. Med. Wochr. 43. 1917. P. 12. — LEUBE, W. Specielle Diagn. d. in. Krankh. 1901. P. 477. — LICHTENSTEIN, A. Norsk

Mag. f. Laegev. 1930. P. 1133. —, Finska Läkarsällsk:s handlingar 73. 1931. P. 89. —, Acta Ped. 10. 1931. P. 379 and 549. — MINKEWITSCH, I. Med. Welt. 4. 1930. P. 1397. — MOLTKE, O., POULSEN, K. A. Ygeskrift f. Laeger 1929. P. 944. — NORDWALL, U. Acta Ped. 15. 1933. P. 338. PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN. Handbuch d. Kindhkl. 4th edit. II. P. 103. PORT, F. M. Med. Wochr. 69. 1922. P. 1693. — REICHENMILLER, H. M. Med. Wochr. 73. 1926. P. 2117. — SCHULTZ and CHARLTON. Zschr. f. Kindhkl. 17. 1918. P. 328. — SCHEPPOKAT. Dtsch. Z. Chir. 218. 1929. P. 383. — STICKLER. Med. Rec. 56. 1899. P. 363. — WEAVER, G. H. Abt's Pediatrics Vol. VI. P. 328.

The influence of dietary restriction on body configuration.

By

HARRY BAKWIN, RUTH MORRIS BAKWIN and LILLIAM MILGRAM.

The influence of dietary restriction on body form has been studied in various animals [(steers (1), puppies (2), rats (3) (4)]. Animals, maintained on diets which retard growth in weight, continue to grow in total body length at a rate only slightly less than normal. In steers the length of the foreleg and head as well as the depth of the thorax also increases. In rats there is a marked increase in the length of the tail (4).

It has long been known that, when retardation in growth occurs in infants, weight is much more strikingly influenced than total body length. It has been shown (5) (6) that other dimensions (bimalar and bigonial diameters of the face, circumference of thorax, biacromial and biiliac diameters of the trunk) are more markedly affected than total body length resulting in a change in body configuration in the direction of greater linearity (6). The heart silhouette is narrower in relation to the thoracic diameter (7); and the forearm bones, notably the ulna, are narrower in relation to bone length and total body length than in well nourished infants (8).

In the present study, 33 external dimensions are compared in 2 groups of infants. A description of the dimensions measured and technique used has been described elsewhere (9). Both groups were identical in economic status and racial origin (only infants of Caucasian descent have been studied), differing

only in the medical supervision accorded one group. All infants were observed at Bellevue Hospital and were derived from families residing in the vicinity of the hospital, one of the poorest sections of the city.

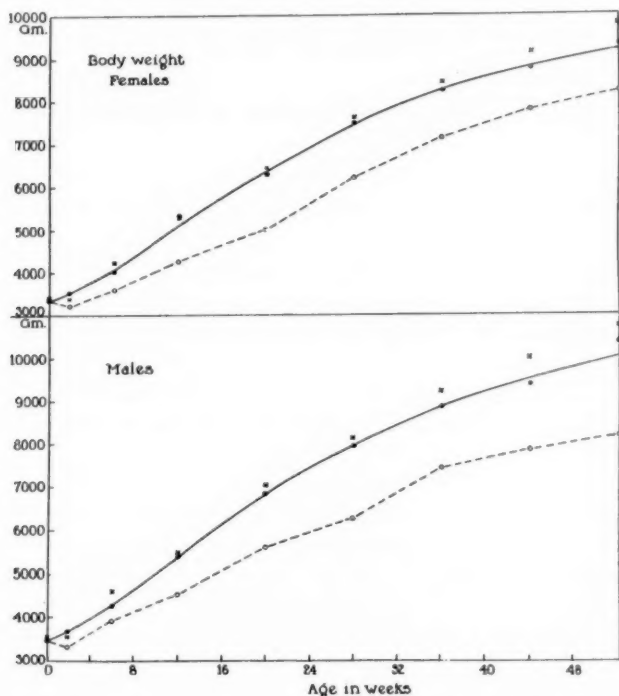


Chart 1. Comparison of the growth in weight of Bellevue Hospital supervised infants (continuous lines), unsupervised infants (dotted lines) and Fifth Avenue Hospital infants (averages represented by crosses).

Supervised infants (353 infants, measured 1080 times) were born in the hospital and were first seen at the age of 3-4 weeks. They were observed thereafter at monthly or shorter intervals and advice was given regarding feeding, isolation from infection and general care. Breast feeding was encouraged. For artificial feeding, dilutions of whole or eva-

porated milk with added cane sugar were used. Egg yolk was introduced in the third month of life, cereal and vegetable in the fourth month. Orange juice and cod liver oil were given regularly after the first month. The caloric intake was usually between 100 and 110 calories per kilogram of body weight.

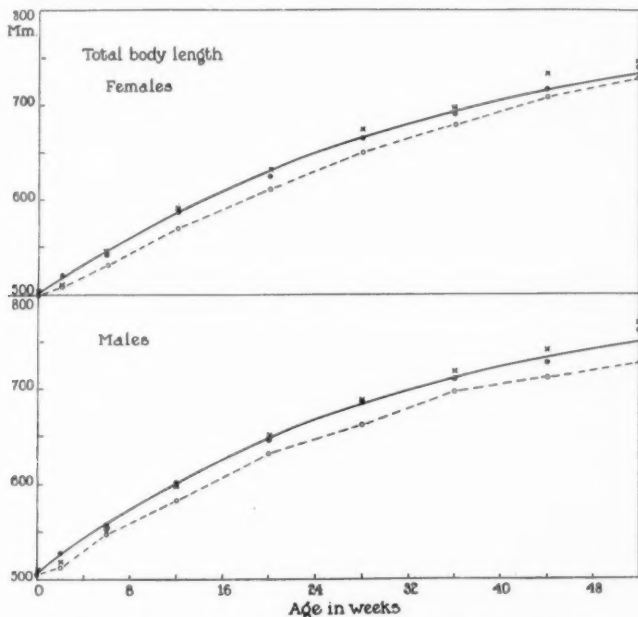


Chart 2. Comparison of the growth in height of Bellevue Hospital supervised infants (continuous lines), unsupervised infants (dotted lines) and Fifth Avenue Hospital infants (averages represented by crosses).

The unsupervised group (634 infants, measured 798 times) consists of infants brought to the hospital as healthy boarders or because of mild upper respiratory infections. This group received no regular medical supervision before admission to the hospital.

The growth in weight and total body length of the two groups is compared in Charts 1 and 2. The supervised group

grew at about the same rate as a supervised group of better economic status studied at the Fifth Avenue Hospital (represented in the chart by crosses). The unsupervised group

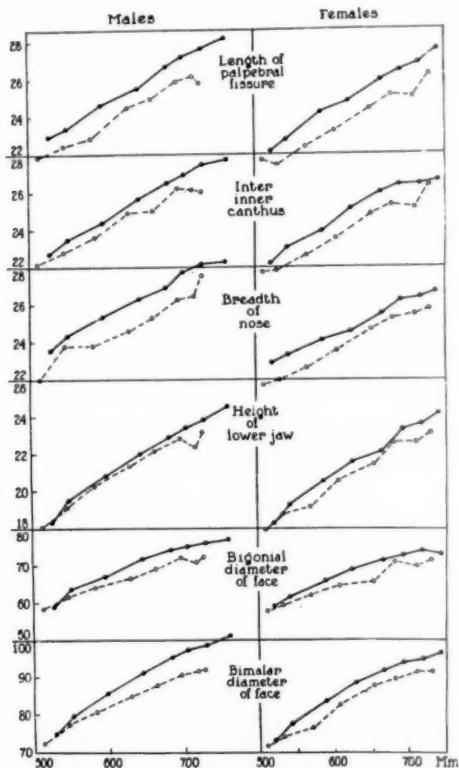


Chart 3. The relation between total body length and certain dimensions of the face. Supervised infants represented by dots connected by continuous lines, unsupervised infants by circles connected by dotted lines.

was retarded in growth of both dimensions. Percentage growth rates, calculated by the logarithmic formula of Brody (10), indicate that the growth delay occurs almost entirely during the first 12 weeks of life, growth thereafter proceeding at about the same rate in both groups. This is true also for

all other dimensions where growth rate was calculated (bimalar and bigonial diameters of face, circumference of thorax, biacromial and biiliac diameter of trunk).

In Charts 3, 4 and 5, the relation of certain dimensions

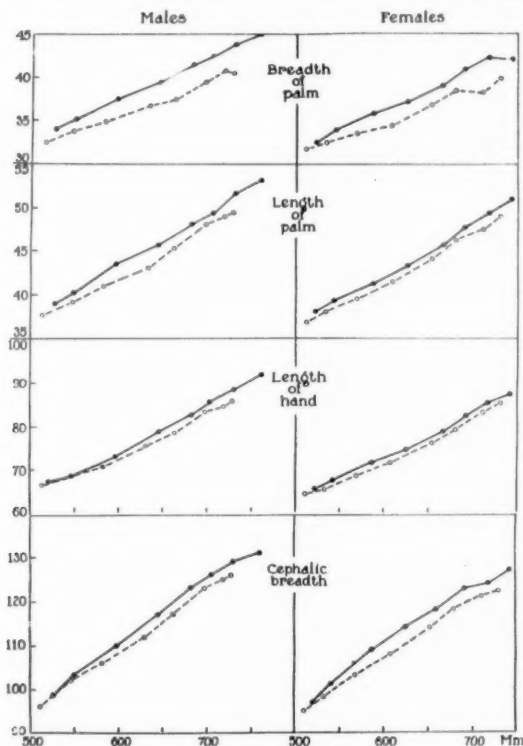


Chart 4. The relation between total body length and certain body dimensions.

to total body length in the 2 groups is compared. The curves have been constructed by calculating averages for the total body length and the dimension in question by certain subdivisions of age under one year. The dimension was then plotted as the ordinate, the total body length as the abscissa. All dimensions have been calculated and recorded separately by sex.

No differences were noted during the first 4 weeks of life. Thereafter, however, the various transverse dimensions of the face, the height of the lower jaw, the dimensions of

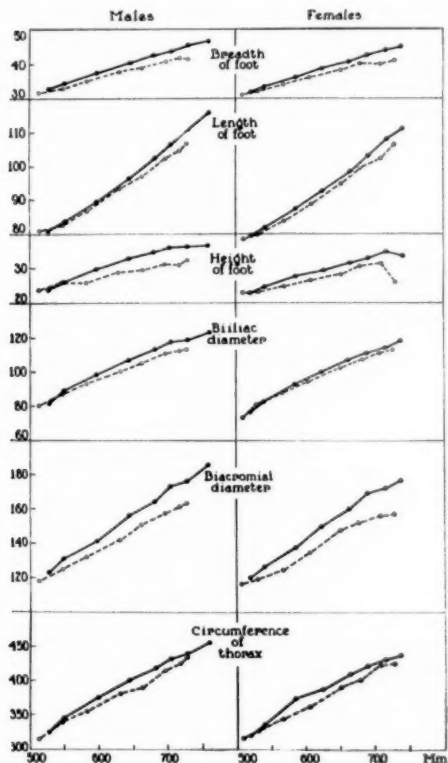


Chart 5. The relation between total body length and certain body dimensions.

the hand (excepting the length of the middle finger), the foot dimensions, the breadth of the head as well as the dimensions already reported are regularly smaller, in relation to total body length, in the unsupervised than in the supervised infants.

Table 1.

The Mean cephalic Index at certain Subdivision of Age under one Year.

Age weeks	Males		Females	
	Supervised	Unsupervised	Supervised	Unsupervised
0—3	81.7	80.5	81.8	81.7
4—7	82.4	82.8	81.3	80.4
8—15	84.0	82.4	83.6	82.1
16—23	86.7	83.1	85.7	82.1
24—31	87.0	84.8	84.8	84.2
32—39	87.3	84.6	85.2	83.3
40—47	86.0	84.4	85.1	84.6
48—55	87.2	85.8	85.7	82.5

Table 2.

The Mean Hand Index $\left(\frac{\text{Palm Breadth}}{\text{Hand Length}} \times 100 \right)$ at certain Subdivisions of Age under one Year.

Age weeks	Males		Females	
	Supervised	Unsupervised	Supervised	Unsupervised
0—3	50.8	49.3	49.6	49.3
4—7	51.4	49.6	50.2	49.6
8—15	51.3	49.6	50.1	49.2
16—23	50.2	48.9	49.7	48.3
24—31	50.2	47.8	49.4	48.3
32—39	49.7	47.3	49.6	48.9
40—47	49.7	48.3	49.5	45.9
48—55	49.2	47.3	48.5	47.0

The cephalic indices for the unsupervised infants are regularly lower than for the supervised after the first 4 weeks of life (Table 1). Growth of both cephalic length and breadth is delayed in the unsupervised group but the retardation is greater for cephalic breadth than for the cephalic length. The hand indices $\left(\frac{\text{Palm Breadth}}{\text{Hand Length}} \times 100 \right)$ for the unsupervised infants are regularly lower than for the supervised (Table 2).

The statistical reliability of the changes noted is evident from the consistency with which the points for the supervised infants lie above those for the unsupervised. The probability that the difference in the 2 curves is due to chance is minimal.

All dimensions showing consistent changes are shown in the charts. The dimensions showing no differences are recorded in Table 3. Most of these are cephalo-caudal dimensions.

Table 3.

Dimensions in which undernourished Infants show no significant Difference in Relation to total Body Length.

Cephalic Length	Length of Radius
Nasion Prosthion	Length of Middle Finger
Nasal Height	Length of Tibia
Length of Ear	Length of Thigh
Breadth of ear	Sitting Height
Circumference of Head	Length of Span
Length of Humerus	

The Nature of the Dietary Defect in the Unsupervised infants.

Inspection of Charts 3, 4 and 5 shows that the changes in body configuration are already apparent in the second four weeks of life. During the first eight weeks of life the only dietary supplements given the supervised group aside from cow's milk and cane sugar were orange juice and cod liver oil which were ordinarily added at the end of the first

month. Unsupervised infants, in the Bellevue Hospital district, receive orange juice with fair regularity and cod liver oil irregularly. During this age period rickets and scurvy are very rare.

The defect in the diet appears to be an inadequacy in the energy-yielding constituents. By frequent consultations during the early weeks of life with the supervised group inadequacies in the amount of breast milk were promptly detected and milk supplements added. The parents were repeatedly urged to isolate the infants against respiratory infections, which, by interfering with the administration and retention of the diet, are so dangerous to young infants.

Comment.

When young infants are subjected to restriction in the intake of the energy yielding constituents of the diet, definite changes in body configuration occur. Not only is the retardation in growth of weight greater than that in total body length but the the head, the face and its constituent parts are relatively narrower, the chest is smaller and the shoulders and hips relatively narrower. The lower jaw is smaller and the hands narrower. It is apparent therefore that an environmental factor may lead to changes in body build during infancy; and that these changes are similar to those observed in the linear type of body build (11).

It is not our intent to imply that body build is determined solely by environment; that it may be readily influenced during infancy, however, is apparent from these studies.

Summary.

1. The body configurations of two groups of infants, of the same economic status and racial origin, were compared. One group, supervised in a special clinic, grew in length and weight as well as did supervised infants from a better economic environment. The unsupervised group was delayed in growth of both length and weight.

2. Accompanying the delay in growth of the unsupervised group, statistically reliable changes in body configuration occurred. The changes observed correspond to those which have been described as attributes of the linear type of body build.

Bibliography.

1. WATERS, H. J., *Proc. Soc. Prom. Agric. Sc.* 29: 71, 1908; 30: 70, 1909.
2. ARON, H., *Nutrition and Growth*. *Philippine J. Sc. (Sec. B.)* 6: 1, 1911.
3. JACKSON, C. M., *J. Exper. Zool.* 19: 99, 1915. QUINN, E. J., KING, C. G. and DIMIT, B. H., *A Study of the Effects of Certain Diets upon the Growth and Form of the Albino Rats*, *J. Nutrition*, 2: 7, 1929.
4. KUDO, T., *Studies on the Effects of Thirst*, *II. J. Exper. Zool.* 33: 435, 1921.
5. BAKWIN, H. and BAKWIN, R. M., *Body Build in Infants*, II. The Proportion of the External Dimensions of the Healthy Infant During the First Year of Life. *J. Clin. Investigation*, 10: 377, 1931.
6. BAKWIN, H., BAKWIN, R. M. and MILGRAM, L., *Body Build in Infants*. IV. The Influence of Retarded Growth. *Am. J. Dis. Child.* 48: 1030, 1934.
7. BAKWIN, H. and BAKWIN, R. M., *Body Build in Infants*. VII. The Effect of Retarded Growth on the Dimensions of the Cardiac Silhouette and the Thoraco-Abdominal Cavity. *Am. J. Dis. Child.* 49: 870, 1935.
8. —, *Body Build in Infants*. VIII. The Influence of the Retarded Growth on the Dimensions of the Ulna and Radius. *Am. J. Dis. Child.* 49: 876, 1935.
9. —, *Body Build in Infants*. I. The Technique of Measuring the External Dimensions of the Body in Infants. *J. Clin. Investigation*, 10: 369, 1931.
10. BRODY, S., *Growth and Development*: III. Growth Rates, Their Evaluation and Significance, University of Missouri, College of Agriculture Research Bulletin, No. 97, 1927.
11. STOCKARD, C. R., *Human Types and Growth Relations*, *Am. J. Anat.* 31: 261, 1923.

(AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT HELSINKI, VORSTAND:
PROF. A. YLPPÖ.)

Eine mehrere Tage dauernde Funktionsstörung des Grosshirns infolge schwerer Hypoglykämie.

Von

C. E. RÄIHÄ.

Die als Komplikationen der Zuckerkrankheit auftretenden Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sind ganz gewöhnlich. Am häufigsten von ihnen kommt der mit dem Coma diabeticum verbundene Zustand von Bewusstlosigkeit vor. Und auch nach Einbürgerung der Insulinbehandlung ist ein Zustand von plötzlicher Bewusstlosigkeit nichts Seltenes. Die mit der Hypoglykämie verknüpfte Bewusstseinsstörung verschwindet indessen gewöhnlich unmittelbar, wenn der Blutzuckerspiegel wieder steigt. PRIESEL und WAGNER erwähnen jedoch, sie hätten bei Kranken, die lange an Zuckerkrankheit litten, bisweilen infolge hypoglykämischer Anfälle Bewusstseinsstörungen von mehreren Stunden Dauer beobachtet, obgleich der Blutzuckerspiegel unmittelbar nach Beginn des Anfalls auf das Normalniveau gestiegen wäre. Ebenso bringen die genannten Forscher die Beobachtung zur Kenntnis, dass infolge von rezidivierenden hypoglykämischen Anfällen bleibende Hirnläsionen entstehen können, die später zu einem an genuine Epilepsie erinnernden Krankheitszustand führen.

SCHLEUSSING und SCHUMACHER schildern einen Fall, wo bei einem 11-jährigen Mädchen im Zusammenhang mit Coma diabeticum mächtige nekrotische Herde im Grosshirn festgestellt wurden. Bei Behandlung des diabetischen Comas dieser Patientin waren mehrmals auch hypoglykämische Zustände

vorgekommen. Die Säurevergiftung der Patientin ging binnen einiger Tage vorüber, aber trotzdem blieb die Kranke 10 Wochen lang völlig bewusstlos. »Die Patientin entsprach in ihren Lebensäusserungen einem grosshirnlosen Individuum. Es bestanden bei tiefster Bewusstlosigkeit über 72 Tage hindurch nur automatische und impulsive Bewegungen. Die vegetativen Funktionen blieben erhalten, die psychischen fehlten dagegen völlig.« Nach Ablauf der erwarteten Zeit starb die Patientin, und bei der Obduktion wurden ausgedehnte Veränderungen in der Grosshirnrinde und im Nucleus caudatus konstatiert. Die Läsionen variierten von völlig nekrotischen Herden bis zu leichten, eben nachweisbaren anatomischen Veränderungen. Als Ursache für diese ausgedehnte Enzephalopathie nehmen die Forscher irgendeine mit der Zuckerkrankheit verbundene Störung an. Letztere hatte entweder unmittelbar oder durch Vermittlung einer Zirkulationsstörung die in Frage stehende Grosshirnläsion verursacht. Die Forscher ziehen auch die Möglichkeit in Betracht, dass das Insulin an und für sich an der erwähnten Läsion der Hirnzellen hätte schuld sein können.

Im Zusammenhang mit diesen in der Litteratur vorliegenden Mitteilungen ist ein in unserer Klinik vorgekommener Fall von schwerer Hypoglykämie sehr interessant.

Die Patientin I. K. T. wird am 7. II. 1935 zum ersten Mal ins Krankenhaus aufgenommen. Vater der Pat. Briefträger. Geb. am 2. VIII. 1922 in Hämeenlinna. Anamnese: Grossväter verstorben, der eine an einem Halsleiden, der andere an Herzschlag. Mutter des Vaters geisteskrank. Mutter der Mutter gesund. Eltern am Leben, gesund. Eine Schwester der Mutter vor 3 Jahren an Lungentbc. gestorben. Übrige Geschwister der Eltern gesund. Pat. das zweite von drei Kindern. Geschwister gesund. Mutter hat keine Aborte gehabt. Schwangerschaft normal, Geburt desgleichen. Geburtsgewicht 4,300 g. War gleich nach der Geburt wohl auf. Bekam Muttermilch. Körperliche Entwicklung, ähnlich wie bei den Geschwistern, normal, geistige Entwicklung ebenso. Besucht jetzt die zweite Klasse der höheren Lehranstalt, kommt gut vorwärts. Hygienische Verhältnisse zu Hause gut. — Einmal geimpft. Erkrankte vor 3 J. an Nierenentzündung, war in ärztlicher Behandlung. Masern und Mittelohrentzündung vor

einigen Jahren. — Die jetzigen Beschwerden setzten vor etwa 3 Wochen ein. Pat. fing an, Durst zu empfinden, bekam Leibweh und klagte über Müdigkeit. Stuhlgang normal. Nervös, weint leicht. Haut ist trocken, schilfernd gewesen. Appetit normal. Hat seit September 2 kg zugenommen. Keine Geschwüre, kein Husten, keine Urinierungsbeschwerden. Der Lokalarzt empfiehlt sie wegen Zuckerkrankheit zur Krankenhausbehandlung.

Bei der Aufnahme ins Krankenhaus wird bemerkt: Pat. macht einen müden Eindruck. Haltung und Bewegungen normal. Gewicht 28,4 kg, Länge 138,5 cm, Temp. 37,4° C. Körperbau mittelkräftig, mager, Fettgewebe reduziert. Hautfarbe, zumal im Gesicht, rot, Haut trocken, schilfernd. Bewusstsein klar. Seitens des Nervensystems nichts Pathologisches nachweisbar, ebensowenig an den Atmungsorganen und am Blutkreislauf. In der Bauchhöhle weder Druckempfindlichkeit noch abnorme Resistenzen. Urin: klar, gelb, Alb., Zucker 6 %, reichlich Azeton und Azetessigsäure. Stuhl: fest, braun, keine Wurmeier, kein Blut. Pirquet-, Mantoux 0,1 mg —.

An den drei ersten Tagen bekommt die Kranke nur Hafergrütze, Butter, Milch und Sahne zu essen. Erhält Insulin 20 + 20 I. E. Die Azidose verschwindet. Danach erhält Pat. freie Diät, und das Insulin wird allmählich auf 40 + 40 I. E. erhöht. Andauernd 5—8 % Zucker im Harnmenge schwankt zwischen 1,300 und 3,500 g. Während der ganzen Zeit kommen keine Azetonstoffe im Harn vor. Allgemeinzustand gut, Pat. bewegt sich frei im Park des Krankenhauses. Gewicht 19. II. 31,2 kg. 22. II. Rachen gerötet, Temp. 38,9° C. 23. II. morgens kleinleckiger Ausschlag. Pat. wird unter der Diagnose »Scarlatina« in das Epidemiekrankenhaus zu Helsinki verlegt.

Im Epidemiekrankenhaus erhält Pat. am 22. II. 10 cem Scharlachserum (Behring). Das Fieber schwankt bis zum 10. III. zwischen 38 und 39° C, wonach Pat. fieberfrei. Vom 25. II.—12. III. Eiterfluss aus dem rechten Ohr. Während der Fieberperiode bekommt Pat. 20 I. E. Insulin mer als früher. Isst die ganze Zeit freie Diät. 27. II.—1. III. Lange+. Danach keine Azetonstoffe im Harn nachgewiesen. Zucker im Harn 18—64 g. Blutsucker morgens nüchtern 6. III. 0.323, 11. III. 0.321, 14. III. 0.281, 18. III. 0.267, 21. III. 0.258. Wird am 23. III. 1935, vom Scharlach geheilt, nach Hause geschickt. Zu Hause darf Pat. frei alles essen und erhält 32 + 32 I. E.

Ist seit der Entlassung aus dem Epidemiekrankenhaus zu Hause gewesen und hat dort leichte häusliche Verrichtungen ausgeführt. Hat die ganze Zeit über die bei der Entlassung aus dem Krankenhaus verordnete Insulinmenge bekommen und freie

Diät erhalten. Hat sich bis zum 9. VI., wo die Familie einen Ausflug nach einer Insel unternahm, wohl befunden. Pat. ass damals weniger als gewöhnlich, vorwiegend Fisch, der unterwegs gefangen war, bekam aber die gewöhnliche Menge Insulin. Nach Empfang der Nachmittagsdosis wurde Pat. etwa um 17.00^h plötzlich bewusstlos, und die Eltern glaubten den Zustand durch Insulin verbessern zu können. Sie fragten telefonisch den Lokalarzt um Rat, und Pat. erhielt ausser ihrer gewöhnlichen Dosis weitere drei Spritzen Insulin (120 I. E.). Um 20.00^h wurde Pat. in das Städtische Krankenhaus zu Hämeenlinna gebracht, wo Hypoglykämie festgestellt wurde und Pat. 45 ccm 50 % Glukoselösung intramuskulär + Cardiazol + 0.4 ccm Pantopon erhielt. Danach wurde Pat. per Bahn in das hiesige Krankenhaus geschickt, wo sie um 23.30^h eintraf. Im Zuge war Pat. teilweise sehr unruhig gewesen, teilweise hatte sie »geschlafen«. Hatte unterwegs hin und wieder geschwitzt, gefröstelt.

Bei der Ankunft im Krankenhaus ist Pat. sehr unruhig, wirft sich im Bett hin und her, stösst unartikulierte Laute aus. Mächtige tonische Krampfanfälle. Völlig bewusstlos, macht jedoch Abwehrbewegungen beim Stechen. Temp. 38.6° C. Haut leicht schwitzend, varm. Haut in der Umgebung der intramuskulären Zuckerinjektionsöffnungen in ca handtellergrossen Bezirken ganz weiss. Herztöne rein, Puls sehr langsam. Atmung schnarchend. In Lungen, Rachen und in der Bauchhöhle nichts Pathologisches nachweisbar.

Erhält unmittelbar nach der Ankunft im Krankenhaus 20 ccm 50 % Glukoselösung intravenös und 150 ccm 5 % subkutan. Andauernd sehr unruhig. Erhält 0.5 Medinal, 0.005 Heroin rektal und 0.015 Morphinum hydrochloricum subkutan. 10. VI. um 1.30^h Blutzucker 0.080 %. Atmet ruhig, Herztätigkeit normal, Puls gefüllt; völlig bewusstlos und von Zeit zu Zeit unruhig. Um 2^h 10 ccm 50 % Traubenzucker intravenös und 60 ccm 5 % subkutan. Um 4^h 50 ccm 10 % Glukose per rectum. Blutzucker um 8.40^h 0.140 %. Im Harn kein Zucker, Lange schwach+. Vermag etwas zu schlucken. Um 20.00^h: Urin sauer., spez. Gew. 1.018, kein Zucker, Lange schwach+. Schläft den ganzen Tag ruhig, und es gelingt auf keine Weise, sie zum Reagieren auf ihre Umgebung zu bringen. Erhält im Laufe des Tages 500 g 10 % Glukoselösung per os und 4 I. E. Insulin. Herztätigkeit und Atmung tadellos. Harn spontan. 11. VI. im Morgenharn Zucker 0.3 %, spez. Gew. 1.023. Am Morgen vermag Pat. zu sitzen, als man sie aufsetzt, isst gefüttert, antwortet nicht auf Fragen; man bekommt keinerlei geistigen Kontakt mit der Kranken. Erkennt vielleicht ihren Vater. Erhält im Laufe des Tages 16 + 20 I. E.

Insulin, isst Hafergrütze und bekommt 100 g 10 % Glukose per os. Um 13^h sehr unruhig, schreit, will nicht im Bett bleiben. Um 19^h 0.01 Morph. hydrochlor. Äusserst unruhig. Erhält subkutan 100 cem 5 % Glukose, später zugleich mit der Insulindosis. 12. VI. Hat die Nacht ruhig geschlafen, erkennt ihre Umgebung nicht, weint. Im Urin: kein Zucker, Lange+, Gerhard —. Erhält Insulin 20+20 I.E. und freie Diät, am Abend noch ein Anfall von Unruhe. 13. VI. Blutzucker morgens nüchtern 0.165 %. Völlig normale Einstellung zur Umgebung, erkennt die Krankenschwestern und Ärzte von ihrem vorigen Krankenhausaufenthalt. Erinnernt sich an alles bis zum Beginn des hypoglykämischen Anfalls. Isst frei, wozu sie Lust hat. Erhält Insulin 24+24 I.E. Pat. bleibt bis zum 22.VI. 35 im Krankenhaus. Im Harn andauernd Zucker ad 8 %. Harnmenge 1,000—2,000 g, keine Azidose. Allgemeinzustand gut.

Es handelt sich also um ein 13-jähriges Mädchen, das laut Anamnese etwa $\frac{1}{2}$ Jahr an Zuckerkrankheit gelitten hat. Während der ganzen Krankheitszeit, gleich nach Konstatierung des Leidens, hat Pat. frei essen dürfen, was sie gewollt hat, und so viel Insulin erhalten, dass sie völlig frei von Azidose geblieben ist, und sich, soweit man die Sache nach dem Allgemeinzustand beurteilen kann, sowohl subjektiv wie objektiv wohl befunden hat. Zucker ist fortgesetzt im Harn ausgeschieden worden, zu Anfang des Leidens sogar sehr reichlich. Der am Morgen nüchtern festgestellte Blutzuckerwert ist oberhalb 0.25 % geblieben. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ist es der Patientin vorzüglich gegangen, bis eines Tages nach der Insulininjektion die gewohnte Mahlzeit ungenossen blieb. Die folgende am Nachmittag verabreichte Insulindosis ruft eine hypoglykämischen Anfall hervor. Der Anfall wird falsch gedeutet, und die Patientin erhält weitere 120 I.E. Insulin, bevor die wahre Natur des Bewusstlosigkeitszustandes erkannt wird. Etwa 7 Stunden nach Beginn des Anfalls verschwindet die Hypoglykämie und tritt nachher während der Krankheit nicht mehr auf. Trotzdem ist die Kranke noch 3 Tage völlig bewusstlos und im Verlauf des vierten Tages verwirrt, um erst am fünften Tage nach dem Anfall völlig klar zu werden. Der Zustand der Patientin

während der Bewusstlosigkeit entsprach vollständig dem von SCHLEUSSING und SCHUMACHER geschilderten Krankheitszustand: während die vegetativen Funktionen, soweit man sie beurteilen konnte, völlig normal waren, fehlten die psychischen Funktionen bei der Patientin vollkommen. Es wurde die Ansicht geäußert, dass die Kranke vollkommen einem grosshirnlosen Individuum entspräche — ohne dass die Arbeit der oben erwähnten Forscher bekannt war und die Prognose hinsichtlich der psychischen Funktionen für unsicher gehalten. Der Zustand ging aber allmählich in einen unruhigen Verwirrheitszustand über, und die psychischen Funktionen wurden, wie aus dem Obigen hervorgeht, ganz wiederhergestellt.

Unser Fall unterscheidet sich von dem Fall von SCHLEUSSING und SCHUMACHER kausalgenetisch insofern, dass in unserem Fall kein ätiologisches Moment für den diabetischen Azidosezustand zu finden war, sondern der Zustand der Patientin als ein reiner, besonders schwerer hypoglykämischer Krankheitszustand zu gelten hat. Jede nähere Analysierung der Krankheitsentstehung ist hinsichtlich unseres Falles selbstverständlich ganz hypothetisch. Meines Erachtens sind jedoch folgende Tatsachen zu berücksichtigen: Wir wissen, dass das Nervengewebe bei seiner Funktion Kohlehydrate gebraucht. Im Nervensystem werden, wie auch in andern Zellsystemen, Glykogen und Kohlehydrate sowohl im anaeroben wie im aeroben Stoffwechsel verwendet. Man kan also die Kohlehydrate mit vollem Grunde als unentbehrlich für die Fortsetzung der Tätigkeit der Nervenzelle ansprechen. Wir wissen ferner, dass, wenn im Organismus bezüglich irgendeines Stoffes Mangel eintritt, dieser Stoff gerade dorthin transportiert wird, wo er zur Erhaltung des Gesamtorganismus unbedingt gebraucht wird; man kann also annehmen, dass die Kohlehydrateserven des Hirnstammes schwerer zerstört werden als diejenigen des Grosshirns. Hierauf gibt indessen erst die experimentelle Untersuchung Antwort. Und schliesslich wissen wir von experimentellen Untersuchungen her, dass der Ersatz der Glykogen-vorräte umso schwieriger ist, je weitgehender sie verbraucht sind. Nach einer schweren Hypoglykämie, wenn die Glykogen-

reserven des Versuchstieres vollständig verschwunden sind, vermag der Organismus die dargebotene Glukose nur langsam anzuwenden, selbst wenn die Funktion des Insulinsystems völlig intakt sein sollte.

Zusammenfassung.

Es wird ein schwerer hypoglykämischer Anfall geschildert, an den sich ein 2 Tage dauernder Bewusstlosigkeitszustand anschliesst, während dessen die vegetativen Funktionen ganz normal sind. Der Zustand geht allmählich in einen unruhigen Verwirrtheitszustand über, und am fünften Tage kehren die psychischen Funktionen vollständig zurück. Als Ursache für den Bewusstlosigkeitszustand wird angenommen, dass in den Hirnzellen Kohlehydratmangel und infolgedessen Stoffwechselstörungen eingetreten sind.

Literatur.

PRIESEL und WAGNER: Klin. Wochenschr. 1932.

SCHLEUSSING und SCHUMACHER: Deutsch. Arch. Klin. Med. 176. 1933.

(AUS DEM ST. ANNA KINDERSPITALE IN WIEN, DIRIGIERENDER PRIMARARZT DR. ROBERT DEHNE.)

Über das Zellbild der tuberkulösen Herdreaktion im Vergleiche mit dem allgemeinen und lokalen Blutbilde.

Von

HEINRICH BAAR.

Seit den grundlegenden Arbeiten von ARNETH über das qualitative Blutbild, besonders aber seit den Arbeiten von SCHILLING, die eine einfache Untersuchungsmethode und einheitliche Betrachtungsweise ermöglichten, ist die Bedeutung des Blutbildes für die Beurteilung der Abwehrvorgänge im Organismus allgemein anerkannt. Insbesondere für die akuten Infektionskrankheiten hat sich, wenn wir von wenigen Ausnahmen absehen, die Einteilung der Abwehrvorgänge in die polymorphkernige Kampfphase, die monocytäre Überwindungsphase und die lymphocytär-eosinophile Heilphase gut bewährt. Anders ist es bei der Tuberkulose. Auch hier ist die wiederholte und vergleichende Betrachtung des Blutbildes, des zunehmenden oder abnehmenden Grades der Linksverschiebung für die prognostische Beurteilung des untersuchten Falles wohl von Bedeutung. Für das Kindealter liegen diesbezügliche Untersuchungen von RAFFAUF und GRIMM, OCKEL und ENGEL, SCHMAL, SCHMIDT und SEREBRIJSKI, FRANKENSTEIN und STECHER u. A. vor. Ein genaueres Erkennen der Immunitätslage des tuberkulösen Organismus ist aber auf diesem Wege nicht möglich. »Ein Verständniß für den sehr komplizierten und wechselvollen Verlauf der Tuberkulose lässt sich nur gewinnen« . . ., »wenn man nicht allzusehr an Vergleichen mit akuten Infektionskrankheiten hängt.« (HEUBSCHMANN).

Eine neue Betrachtungsweise wurde durch die Supravitalfärbungsmethode von SIMPSON, SABIN, CUNNINGHAM und DOAN eingeführt. Die Autoren verwenden diese Methode zur Differenzierung von Monocyten und Lymphocyten und betrachten den Monocyten: Lymphocyten-Index als geeignet zur Beurteilung der Aktivität und Progedienz der Tuberkulose. Für das Kindesalter liegen diesbezügliche, z. T. bestätigende, Arbeiten von GRÄVINGHOF, WALTER und WALTZ sowie SEGHEZZO vor. Sowohl auf Grund der ausgezeichneten, mit guten Bildern versehenen Arbeit von NYFELDT als auch auf Grund eigener, allerdings spärlicher Erfahrungen, halten wir die Supravitalfärbung mit Janusgrün-Neutralrot für nicht geeignet zur Differenzierung von Monocyten und Lymphocyten. Ohne exakte Darstellung der Kernstruktur ist eine derartige Differenzierung nicht möglich und daher die panoptische Färbung für diese Zwecke unerlässlich.

HELMREICH gebührt das Verdienst sich als erster bei der Betrachtung des Blutbildes der kindlichen Tuberkulose an die RANKESche Stadienlehre angelehnt und dabei eine neue Untersuchungsmethode eingeführt zu haben. Trotz aller, z. T. berechtigten, Einwände bedeutet ja die RANKESche Lehre einen grossen Fortschritt in der Tuberkuloseforschung. Ähnlich wie schon vorher HAMBURGERR rein auf Grund klinischer Beobachtung und in Analogie zur Syphilis eine Einteilung der Tuberkulose in drei Stadien mit verschiedenen klinischen Erscheinungsformen durchgeführt hat, kommt auch RANKE zu einer Drei-Stadien-Einteilung der Tuberkulose. Das wesentliche der, durch ausführliche klinische und anatomische Studien gestützten, Lehre ist, dass jedem Stadium ein charakteristisches, durch eine besondere Allergieform bedingtes, histologisches Bild der tuberkulösen Veränderung entspricht. Das erste Stadium ist das des Primärkomplexes, es spielt sich in einem bisher von Tuberkelbacillen unberührten Organismus ab, zeigt aber schon die ersten Zeichen einer Umstimmung, kenntlich am Auftreten von proliferativen Vorgängen im anfänglich pneumonischen Lungenherd. Das zweite Stadium mit der ihm entsprechenden Allergie II ist charakterisiert durch Über-

empfindlichkeit, Generalisation, proliferative Entzündungen, umfangreiche Zellmobilisation. Im dritten Stadium endlich, dem der Organphtise, begegnen wir der Allergie III oder einer relativen Immunität, bei welcher trotz eines eventuell lokal progredienten Processes hämatogene Metastasen und auch Lymphknotenerkrankungen infolge einer wirksamen humoralen Immunität ausbleiben.

HELMREICH's Methode beruht nun auf der Untersuchung des »lokalen Blutbildes«. Darunter versteht er die morphologischen Blutveränderungen am Orte der Entzündung. Speziell für die Tuberkulose bedeutet es die Untersuchung des Blutes einer Pirquet-Pappel, in welcher er eine auf die Haut projizierte perifokale Entzündung erblickt. Die blutmorphologischen Veränderungen in der Pirquet-Pappel sollen die Reaktionen widerspiegeln, die sich in der Umgebung der im Körper verborgenen tuberkulösen Herde abspielen. Gegen die RANKE'sche Lehre, welche die Basis für die HELMREICH'schen Untersuchungen abgibt, wurde eine Reihe von Einwänden vorgebracht. Ein Teil dieser Einwände, welcher in dem Beweis gipfelt, dass es sich bei den verschiedenen »Erscheinungsformen« der Tuberkulose nicht um Stadien handelt (HUEBSCHMANN), berührt unsere Fragestellung wenig. Wichtiger ist der Einwand, dass histopathologisch verschiedene Prozesse nebeneinander bestehen können und dass wir nicht das Recht haben in der Pirquet-Pappel eine auf die Haut projizierte perifokale Entzündung zu erblicken. (DUKEN). Zur Beantwortung dieser prinzipiell wichtigen Frage haben wir die zellmorphologischen Veränderungen bei der tuberkulösen Herdreaktion einer Untersuchung unterzogen und sie mit dem peripheren und lokalen Blutbilde verglichen. Für eine derartige Untersuchung sind, wenn wir von den tuberkulösen, tuberkulotoxischen und tuberkulös-allergischen Hautveränderungen absehen, nur die tuberkulösen Exudate in den serösen Höhlen und der Liquor cerebrospinalis geeignet. Wir wählten die Pleuritis und Meningitis tuberculosa und untersuchten das Pleuraexudat resp. die Cerebrospinalflüssigkeit vor einer Tuberkulinapplikation und 24 bis 48 Stunden nach einer intrapleuralen resp. intralumbalen In-

jektion von 0,1 bis 0,5 mg. Alt-Tuberkulin. Gleichzeitig wurde das Fingerbeerenblut und das Blut der Pirquet Pappel untersucht. Es sei vorausgeschickt, dass auch der gesunde Mensch auf eine unspezifische intraspinale Injektion (z. B. physiologische NaCl-Lösung) mit einer Pleocytose reagiert, die jedoch in der in Betracht kommenden Zeit bereits abgelaufen ist. Bei den intrapleurale Injektionen sahen wir vereinzelt stärkere Allgemeinreaktionen, ohne dass der weitere Verlauf ungünstig beeinflusst worden wäre. Da aber eine solche Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen war, haben wir uns mit der Untersuchung von 6 Fällen begnügt um so mehr, als diese ein durchaus konformes Resultat zeigten. Bei der Meningitis tuberculosa waren die Ergebnisse abwechslungsreicher, es mussten daher mehr Fälle zur Untersuchung herangezogen werden. Das verarbeitete Material umfasst 25 Untersuchungen bei 19 Fällen von autopsisch sichergestellter Meningitis tuberculosa. Sowohl die tuberkulöse Hirnhautentzündung als auch die Rippenfellentzündung gehören in der Mehrzahl der Fälle dem frühsecundären Stadium der Tuberculose an. Nach Orosz entwickelt sich erstere in der Regel 5—6 Wochen nach Einsetzen der tuberkulösen Allergie resp. 2—3 Monate nach der Erstinfektion. Die Pleuritis tritt etwas später auf. Von immunbiologischem Standpunkte zeigen aber diese Krankheiten wesentliche Unterschiede. Die Pleuritis gibt eine fast absolut günstige Prognose, zeigt in der Regel eine hypereergische Form der Allergie mit kräftiger Pirquet-Reaktion, Empfindlichkeit für hohe Tuberkulinverdünnungen bei intrakutaner Applikation (manchmal bis 1:100 Millionen), Neigung zu Allgemeinreaktionen (s. o.). Die Meningitis tuberculosa weist nur in den ersten Krankheitstagen, und auch hier nicht immer, eine der Pleuritis ähnliche Pirquet-Reaktion. Bald folgen schwache, oft torpide Reaktionen, manchmal deutliche Infiltration bei geringer Rötung und schliesslich erlischt die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut. Auch hohe Tuberkulindosen führen zu keiner Allgemeinreaktion.

Bei der Beurteilung der Resultate ist neben der Stärke der Zellvermehrung in erster Linie das Verhältniss der Lypho-

cyten zu den polymorphkernigen Leukocyten zu beachten. Die polymorphkernigen Leukocyten sind die charakteristischen zelligen Repräsentanten des ersten Stadiums der Entzündung, des exudativen im Sinne HUEBSCHMANN'S. Im spätern, produktiven Stadium verändert sich das Zellbild. »Die wichtigste Änderung ist die, dass die Leukocyten allmählich ersetzt werden durch die Zellen aus der lymphatischen Reihe, insbesondere durch die eigentlichen Lymphocyten und Plasmazellen» (HUEBSCHMANN). Die erste Phase wird als die »initiale, unspezifische«, die zweite als die »allergische bezw. spezifische« aufgefasst (H. CHIARI). Da das produktive Stadium, dessen Zellbild durch das Vorherrschen der Lymphocyten gekennzeichnet ist, in sich die Anfänge der Narbenbildung birgt, muss es als immunbiologisch günstig betrachtet werden. Für diese immunbiologische Lage ist aber nicht nur die Umstimmung des Makroorganismus, sondern auch der Mikroorganismus, vielleicht auch seine Menge bestimmend. Dies erhellt aus den histopathologischen Unterschieden, die bei der Infektion verschiedener Tiere mit virulenten oder avirulenten Tuberkelbacillen gewonnen wurden (PAGEL) und dem verschiedenen Ausfall des Koch'schen Grundversuches je nach der verwendeten Bacillennengen (RÖMER, HAMBURGER).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Die Blutbefunde sind nach dem SCHILLING'schen Schema zusammengestellt. Bei der Untersuchung der Spinalflüssigkeit und des Pleuraexudates haben wir uns auf die Angabe der Gesamtzahl, der Zahl der polymorphkernigen und einkernigen Elemente, wie sie sich bei der Auszählung in der Zählkammer ergeben, beschränkt. Diese Zahlen sind für unsere Fragestellung wesentlich und erscheinen uns, trotzdem Monocyten und Lymphocyten zusammengefasst sind, verlässlicher, als die nach Anfertigung von Ausstrichpräparaten von Exudaten gewonnenen.

Tabelle I. Pleuritis tuberculosa.

Name	Alter		Gesamt- zahl der Leuko- zyten	B	E	I	St	Ng	M	L	P : L	Krank- heits- woche
K. H.	7 J.	F	12 600	0	0,5	0	4,5	75,5	2,0	20,0	78 : 22	2te
		P	21 000	0	0	0	3,0	63,5	1,5	32,0	67 : 33	
		Pl I	1 700	—	—	—	—	—	—	—	2 : 98	
		Pl II	3 200	—	—	—	—	—	—	—	2 : 98	
E. K.	11 J.	F	17 800	0	0	0	3,0	55,0	3,5	38,5	58 : 42	2te
		P	23 500	0	0	0	2,0	42,5	2,5	53,0	43 : 57	
		Pl I	2 100	—	—	—	—	—	—	—	5 : 95	
		Pl II	4 500	—	—	—	—	—	—	—	3 : 97	
K. J.	8 1/2 J.	F	11 000	0	1,5	0	1,5	48,0	3,5	47,0	50 : 50	1te
		P	23 500	0	1,0	0	1,0	30,5	2,0	66,5	32 : 68	
		Pl I	2 000	—	—	—	—	—	—	—	3 : 97	
		Pl II	5 400	—	—	—	—	—	—	—	1 : 99	
W. R.		F	10 600	0	2,5	0	1,0	42,5	4,0	50,0	46 : 54	2te
		P	19 200	0	2,0	0	1,0	27,5	3,5	66,0	30 : 70	
		Pl I	1 500	—	—	—	—	—	—	—	4 : 96	
		Pl II	3 900	—	—	—	—	—	—	—	4 : 96	
K. L.	7 J.	F	13 200	0	0,5	0	0,5	30,0	5,0	64,0	29 : 71	2te
		P	26 200	0	1,0	0	1,5	23,0	4,0	70,5	25 : 75	
		Pl I	2 300	—	—	—	—	—	—	—	8 : 92	
		Pl II	6 400	—	—	—	—	—	—	—	4 : 96	
Gr.	6 J.	F	11 900	0	0	0,5	4,5	55,0	3,0	37,0	60 : 40	1te
		P	14 300	0	0	0	3,5	63,5	2,0	31,0	67 : 33	
		Pl I	2 300	—	—	—	—	—	—	—	4 : 96	
		Pl II	3 100	—	—	—	—	—	—	—	43 : 57	

[illegible]

Tabelle II (Forts.).

Name	Alter		Gesamt- zahl der Leuko- zyten	B	E	I	St	Sg	M	L	P : L	Krank- heits- woche
M. F.	8½ J.	F	10 200	0	0	1,0	3,5	59,0	2,0	34,5	64 : 36	2te
		P	13 100	0	0	1,5	4,0	62,0	1,5	31,0	68 : 32	
		L I	180	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
		L II	420	—	—	—	—	—	—	—	12 : 88	
W. St.	1½ J.	F	11 100	0	0	0	2,0	62,0	3,5	33,5	64 : 36	3te
		P	14 200	0	0	0,5	3,0	60,0	2,5	34,0	63 : 37	
		L I	210	—	—	—	—	—	—	—	20 : 80	
		L II	800	—	—	—	—	—	—	—	18 : 82	
Br. K.	6½ J.	F	13 200	0	0	1,0	4,5	80,5	2,0	12,0	86 : 14	2te
		P	18 800	0	0	0,5	3,5	83,0	1,0	12,0	87 : 13	
		L I	120	—	—	—	—	—	—	—	2 : 98	
		L II	800	—	—	—	—	—	—	—	7 : 93	
R. J. II	7½ J.	F	10 800	0	0	1,0	4,0	73,0	2,5	19,5	78 : 22	2te
		P	15 300	0	0	0,5	4,5	72,0	3,0	20,0	77 : 23	
		L I	180	—	—	—	—	—	—	—	8 : 92	
		L II	520	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
R. E. II	5 J.	F	11 000	0	0	0	3,0	78,0	3,5	15,5	81 : 19	3te
		P	13 200	0	0	0	2,5	80,0	2,0	14,5	84 : 16	
		L I	270	—	—	—	—	—	—	—	12 : 88	
		L II	530	—	—	—	—	—	—	—	12 : 88	
J. M.	2 J.	F	9 800	0	0	1,0	5,5	74,0	2,0	17,5	80 : 20	3te
		P	11 200	0	0	0	5,0	77,0	3,0	15,0	82 : 18	
		L I	140	—	—	—	—	—	—	—	4 : 96	
		L II	620	—	—	—	—	—	—	—	6 : 94	

Tabelle II (Forts. .

Name	Alter		Gesamt- zahl der Leuko- zyten	B	E	I	St	Sg	M	L	P : L	Krank- heits- woche
O. A.	11 M.	F	11 300	0	0	0	1,5	75,0	3,5	2,0	77 : 23	3te
		P	13 200	0	0	0	2,5	74,0	3,0	21,5	76 : 24	
		L I	270	—	—	—	—	—	—	—	12 : 88	
		L II	610	—	—	—	—	—	—	—	14 : 86	
V. O.	5 J.	F	9 600	0	0	0	4,0	80,0	2,5	13,5	84 : 16	3te
		P	10 200	0	0	0	3,0	83,0	2,0	12,0	86 : 14	
		L I	320	—	—	—	—	—	—	—	14 : 86	
		L II	680	—	—	—	—	—	—	—	11 : 89	
K. R.	5 M.	F	11 000	0	0	1,0	3,0	62,5	4,5	29,0	66 : 34	2te
		P	14 000	0	0	0,5	3,5	65,0	3,0	28,0	69 : 31	
		L I	470	—	—	—	—	—	—	—	9 : 91	
		L II	890	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
P. M.	20 M.	F	12 400	0	0	0,5	4,0	69,5	2,0	24,0	74 : 26	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	140	—	—	—	—	—	—	—	3 : 97	
		L II	630	—	—	—	—	—	—	—	5 : 95	
Pr. M.	8 J.	F	8 900	0	0	1,0	4,5	74,5	3,0	17,0	80 : 20	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	230	—	—	—	—	—	—	—	8 : 92	
		L II	720	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
B. A.	9 J.	F	9 100	0	0	0,5	4,0	77,5	4,0	14,0	82 : 18	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	170	—	—	—	—	—	—	—	8 : 92	
		L II	490	—	—	—	—	—	—	—	20 : 80	

Tabelle II (Forts.).

Name	Alter		Gesamt- zahl der Leuko- zyten	B	E	I	St	Sg	M	L	P : L	Krank- heits- woche
R. J. III	7½ J.	F	11 000	0	0	0	5,0	76,0	3,5	15,5	18 : 19	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	210	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
		L II	560	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
R. E. III	5 J.	F	10 200	0	0	1,0	4,5	81,5	2,0	11,0	87 : 13	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	280	—	—	—	—	—	—	—	14 : 86	
		L II	610	—	—	—	—	—	—	—	16 : 84	
O. A. II	11 M.	F	13 200	0	0	0,5	3,5	78,0	3,0	15,0	82 : 18	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	290	—	—	—	—	—	—	—	16 : 84	
		L II	720	—	—	—	—	—	—	—	19 : 81	
V. O. II	5 J.	F	8 700	0	0	0,5	4,5	81,0	2,0	12,0	86 : 14	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	370	—	—	—	—	—	—	—	16 : 84	
		L II	710	—	—	—	—	—	—	—	17 : 83	
P. L.	5 J.	F	12 500	0	0	0	3,5	71,5	4,0	21,0	75 : 25	1te
		P	18 900	0	0	0	4,0	79,5	3,5	13,5	83 : 17	
		L I	120	—	—	—	—	—	—	—	10 : 90	
		L II	620	—	—	—	—	—	—	—	51 : 44	
B. A.	1½ J.	F	9 400	0	0	0	1,5	51,5	5,0	42,0	53 : 47	3te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	230	—	—	—	—	—	—	—	18 : 82	
		L II	1 060	—	—	—	—	—	—	—	63 : 47	

Tabelle II (Forts.).

Name	Alter		Gesamt- zahl der Leuko- zyten	B	E	I	St	Sg	M	L	P : L	Krank- heits- woche
A. N.	8 J.	F	6 700	0	0	2,0	7,5	72,0	2,0	16,5	82 : 18	1te
		P	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		L I	960	—	—	—	—	—	—	—	73 : 27	
		L II	1 820	—	—	—	—	—	—	—	82 : 18	

F = Fingerbeerenblut, P = Blut der Pirquet-Pappel, Pl I = Pleuraexudat vor der Tuberkulininjektion, Pl II = Pleuraexudat nach der Tuberkulininjektion, L I = Liquor cerebrospinalis vor der Tuberkulininjektion, L II = cerebrospinalis nach der Tuberkulininjektion. P : L = Verhältniss der polymorphkernigen zu den einkernigen Zellen.

Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, finden wir bei der tuberkulösen Pleuritis im Exudate stets eine hochgradige Lymphocytose, entsprechend dem Zellbilde einer »spezifischen« Entzündung. Es sei hier erwähnt, dass nach HUEBSCHMANN sowohl bei der Pleuritis als auch bei Meningitis tuberculosa im Initialstadium ein Überwiegen der polymorphkernigen Elemente zu finden ist. Wir sind diesem Studium — möglicherweise wegen seiner Flüchtigkeit bei der tuberkulösen Pleuritis nie begegnet und auch die Fälle von Meningitis tuberculosa mit Überwiegen der Granulocyten in der Cerebrospinalflüssigkeit waren keine initialen. Es sei hinzugefügt, dass wir in einzelnen Fällen auch die Oxydasereaktion durchgeführt haben.

Auf eine intrapleurale Zufuhr von Tuberkulin reagierten 5 von den 6 untersuchten Fällen mit starker Zellvermehrung bei unverändert hochgradiger Lymphocytose. Es ergibt sich also ein »spezifisches«, lymphocytäres Zellbild der Herdreaktion. Das lokale Blutbild steht damit in vollem Einklang: sowohl Zellvermehrung als auch Lymphocytose wesentlich oder wenigstens deutlich stärker als im Fingerbeerenblut. Der einzige Fall, der im Zellbild der Herdreaktion eine Verschiebung zugunsten der polymorphkernigen Elemente aufweist, zeigt

auch im lokalen Blutbilde eine Polynukleose gleich der im Fingerbeerenblute.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung. Wir können hier 5 Gruppen unterscheiden.

Die erste Gruppe umfasst 3 Fälle usw. je einen aus der ersten, zweiten und dritten Krankheitswoche. Die Pirquet-Reaktion ist recht kräftig. Das Fingerbeerenblut zeigt mässig vermehrte Leukocytenzahlen mit relativer Polynukleose und leichter Linksverschiebung. Die Spinalflüssigkeit weist eine Pleocytose mit Überwiegen einkerniger Elemente auf. Nach intralumbaler Tuberkulinzufuhr erhöht sich die Zellzahl auf das 2 bis 4 fache, wobei die Lymphocyten unverändert das dominierende Element bleiben: das Zellbild der Herdreaktion kann als ein lymphocytäres bezeichnet werden. Das lokale Blutbild ergibt eine höhere Zahl der weissen Blutkörperchen als das periphere und die Lymphocyten sind sowohl absolut als auch relativ stärker vertreten, wenn auch ohne Vergleich mit dem Fingerbeerenblute nicht von einer Lymphocytose gesprochen werden könnte. Auf jeden Fall ergibt hier das lokale Blutbild einen besseren Einblick in die im Erkrankungs-herde sich abspielenden Vorgänge als das periphere.

Die zweite und grösste Gruppe umfasst die Fälle 4 bis 15. Bei zweien der hier angeführten Fälle handelt sich um Nachuntersuchungen von Fällen, die ursprünglich der ersten Gruppe angehörten. Wir begegnen hier Fällen aus der zweiten und dritten Krankheitswoche. Das periphere Blutbild unterscheidet sich bis auf etwas geringere Gesamtleukocytenzahlen kaum von dem der vorigen Gruppe. Auch hier besteht relative Polynukleose mit Linksverschiebung. Der Liquor cerebrospinalis zeigt nach der Tuberkulininjektion eine ebenso starke Zellvermehrung wie in der vorigen Gruppe mit vorwiegender Lymphocytose. Der Anteil der polymorphkernigen Elemente ist nach der Tuberkulinapplikation etwas, aber nicht wesentlich, höher als vorher. Das lokale Blutbild unterscheidet sich vom peripheren durch eine höhere Gesamtzahl der Leukocyten, jedoch ohne wesentliche qualitative Unterschiede.

Das lokale Blutbild unterrichtet uns hier über das Vorhandensein einer zelligen Abwehr am Orte der Herdreaktion nicht aber über die Art dieser Abwehr.

Die dritte Gruppe umfasst die Fälle 16 bis 22. Vier dieser Fälle waren bei vorherigen Untersuchungen den Gruppen I resp. II zugehörig. Alle hier angeführten Fälle befinden sich im Terminalstadium der Meningitis und haben eine negative Pirquet-Reaktion. Das periphere Blutbild und das Zellbild der Herdreaktion sind die gleichen, wie in der zweiten Gruppe. Wir sehen also trotz Fehlens einer kutanen Tuberkulinreaktion eine ausgesprochen »spezifische«, lymphocyten-zellige Abwehr als Herdreaktion.

Endlich haben wir noch zwei kleine Gruppen. Die eine ist in unserem Material durch zwei Fälle die andere durch einen Fall repräsentiert. Die zwei erstgenannten Fälle sind besonders bemerkenswert. Sie fallen durch eine totale Umkehr des Zellbildes in der Cerebrospinalflüssigkeit nach Tuberkulinapplikation auf. Es kommt zu einer starken Zellvermehrung, die schon makroskopisch durch die intensivere Trübung erkennbar ist; gleichzeitig werden die vorher gegenüber den Lymphocyten zurücktretenden Polynukleären zur dominierenden Zellart. Aus der »spezifischen«, lymphocyten Reaktion wird eine banale, polymorphe Kernige. Dass allgemeine und lokale Blutbild entspricht in einem Falle dem der Gruppe II; im zweiten Falle ist die Pirquet-Reaktion negativ.

Der letzte Fall entspricht der seltenen, eitrigen Form der tuberkulösen Meningitis. Ausser dem erwähnten haben wir nur zwei ähnliche Fälle gesehen. In der Literatur finden wir solche Fälle von NOBÉCOURT, MORIQUIO, RENAULT, ERLICH und FESTENSZTAT beschrieben. Auch ENGEL erwähnt in Handbuch der Kindertuberkulose, dass das Exudat bei tuberkulöser Meningitis ausnahmsweise eitrigen Charakter annehmen kann. Über die klinischen Besonderheiten dieser Fälle äussern sich nur ERLICH und FESTENSZTAT, die in der Liquor-Polynukleose ein Zeichen plötzlichen Beginnes und heftiger Affektion sehen. Bei den Fällen eigener Beobachtung handelte es sich durchwegs um Erkrankungen mit hohem kontinuierlichem oder

leicht remittierendem Fieber, Dyspnoe, Cyanose, Milztumor und negativer Pirquet-Reaktion. Die meningealen Symptome waren von Beginn der Erkrankung vorhanden. Autoptisch war eine sehr reichliche und dichte, miliare Aussaat in Lunge, Leber, Milz und Nieren zu finden. Das Zellbild nach Tuberkulininjektion wurde nur in einem Falle untersucht. Die bereits vorher hohe Zahl der Liquor-Zellen stieg weiter an, die polymorphkernigen waren in erster Linie an der Vermehrung beteiligt. Das Fingerbeerenblut zeigte Leukopenie mit relativer Polynukleose und ausgesprochener Linksverschiebung. Die cutane Tuberkulinreaktion fehlte und dementsprechend war ein lokales Blutbild nicht eruierbar.

Überblicken wir die Gesamtheit der Fälle von Meningitis tuberculosa, so sehen wir, dass nur bei einem kleinen Teil der Fälle eine Übereinstimmung zwischen dem lokalen Blutbilde und dem Zellbilde der Herdreaktion besteht. Wenn wir aber die Tatsache beachten, dass bei der Pleuritis eine volle Übereinstimmung gefunden wurde und dass auch bei einem Teile der Meningitis-Fälle das lokale Blutbild einen Einblick in die Art der zelligen Abwehr gewährt, während das periphere in dieser Hinsicht vollständig versagt, so werden wir zu keiner Ablehnung der HELMREICH'schen Methode kommen, sondern uns bemühen die Abweichungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte zu erklären. Dies ist unseres Erachtens, wenigstens vom teleologischen Standpunkte, möglich.

Wir haben bereits erwähnt, dass der Übergang von der banalen Form der Entzündung zur »spezifischen«, wie er sich im Laufe der tuberkulösen Erkrankung ausbildet und wie ihn H. CHIARI als gesetzmässig für alle chronischen Infektionskrankheiten und von der Art des Erregers unabhängig erkannt hat, als ein für den Organismus günstiger Vorgang zu betrachten ist. Bei der Meningitis tuberculosa sehen wir die primäre Polynukleose bei Fällen schwerster, allgemeiner Miliartuberkulose, wo wir eine Erschöpfung der Abwehrkräfte mit Recht annehmen können. Wir sehen daher in Übereinstimmung mit HAMBURGER und im Gegensatz zu RICH in der Allergie eine mit den Immunitätsvorgängen innig verbundene,

für den Organismus nützliche Reaktion. Zur Erklärung einer allergischen, lymphocytären Herdreaktion bei banaler Reaktion im lokalen Blutbilde könnte man zuerst an rein quantitative Vorgänge denken. Eine Abwanderung von Zellen nach den Orten, wie sie momentan am dringendsten benötigt werden, ist uns ja bekannt. HAMRURGER und SCHEY, insbesondere aber H. KOCH, haben die Beeinflussung einer Reihe entzündlicher Prozesse durch Masern studiert. Eiterungen bei Genickstarre, Pleurempyem, Otitis werden durch Masern gehemmt, lymphogranulomatöse Drüsen und auch Scharlachdrüsen werden kleiner. H. KOCH nimmt an, »dass alle irgendwie verfügbaren Leukocyten chemotaktisch zu den sich an bestimmten Stellen abspielenden Vorgängen hingezogen werden«. In ähnlicher Weise erklärt HELMREICH die Leukopenie bei Miliartuberkulose und Masern, die er als »periphere Leukopenie« bezeichnet. Er nimmt an, dass die Zellverminderung im allgemeinen Blute nur dadurch zustande kommt, dass die Zellansammlungen, welche um die zahlreichen, miliaren Herde (resp. Masern), entstehen, dem strömenden Blut die Zellen entziehen. Bei dem Versuch diesen Gedankengang für die Erklärung unserer Befunde heranzuziehen stoßen wir aber auf die Schwierigkeit, dass bei geringer und unspezifischer Reaktion im lokalen Blutbilde der Liquor nicht nur lymphocytenreich sein sondern nach intraspinaler Tuberkulinzufuhr noch mit einer beträchtlichen Vermehrung dieser Elemente reagieren kann. Es fehlen also nicht die Lymphocyten für das lokale Blutbild. Auch müsste das vollständige Fehlen der cutanen Tuberkulinempfindlichkeit bei bestehenden spezifischer (Gruppe III) oder auch unspezifischer Herdreaktion (Gruppe V und ein Fall der Gruppe IV) davon unabhängig erklärt werden. Zu einer einheitlichen Erklärung kommen wir aber, wenn wir, wie es von pathologisch anatomischer Seite geschieht (HEUBSCHMANN, CHIARI) in der Lymphocytose die allergische Reaktion in der Polynukleose die primäre, banale erblicken. Im Verlaufe der tuberkulösen Meningitis kommt es zu einem Verlust dieser für den Organismus günstigen Umstimmung, dieser kehrt zur ursprünglichen, unspezifischen Reaktionsweise zu-

rück, wobei dieser Verlust allmählich vor sich geht, nicht in allen Organen gleichzeitig und individuelle Unterschiede mehr ausschlaggebend sind als Dauer der Krankheit. So schlägt zuerst die Reaktion in der Haut in das banale Stadium um, während die Herdreaktion noch das »spezifische« Zellbild zeigt. Dann kann die Herdreaktion bei noch bestehender cutaner Reaktion eine Umkehr zum banalen, polymorphkernigen Zellbilde zeigen. Kommt eine derartige Umkehr im Anschluss an eine intraspinale Tuberkulininjektion zustande, so haben wir es mit einer Erscheinung zu tun, die der negativen Phase in Parallele zu setzen wäre. In der Mehrzahl der Fälle bleibt aber die lymphocytäre Herdreaktion noch nach völligem Erlöschen der cutanen Reaktion bestehen. Nur in seltenen Fällen schwerster allgemeiner Miliartuberkulose mit Meningitis sehen wir schon vor der Tuberkulinapplikation in der Cerebrospinalflüssigkeit das Zellbild der banalen Entzündung. Wir sehen also, dass die Fähigkeit im Zellbilde allergisch zu reagieren in der Haut früher und häufiger verloren geht, als am Orte der Erkrankung. Hier bemüht sich der Organismus die für ihn zweckmässige, allergische Form der Entzündung möglichst lange festzuhalten. Worauf es zurückzuführen ist, dass in dem einen Fall noch bis an das Lebensende das lymphocytäre Zellbild der Herdreaktion bestehen bleibt, während in einem anderen schon in der ersten Krankheitswoche nach einer Tuberkulinapplikation oder sogar ohne solche das Zellbild der banalen Polynukleose zu finden ist, können wir nicht entscheiden. Es wäre daran zu denken, dass ein Zusammenhang mit den zwei histologisch verschiedenen Formen der Miliartuberkulose, wie sie KORTIEWEG beschrieben hat, solchen mit und solchen ohne Ausbildung einer fibrösen Kapsel (Gieson-Ring), besteht. Leider verfügen wir nur über vereinzelte histologische Befunde in unserem Material so, dass wir nicht in der Lage sind darüber ein Urteil abzugeben.

Zusammenfassend können wir sagen, dass das lokale Blutbild nach HELMREICH zwar nicht gesetzmässig als eine auf die Peripherie projizierte perifokale Entzündung betrachtet werden kann, dass es uns aber einen besseren Einblick in die

Vorgänge im Erkrankungsherde gewährt als das allgemeine Blutbild und dass sich die Differenzen zwischen dem lokalen Blutbilde und dem Zellbilde der tuberkulösen Herdreaktion, wenigstens vom teleologischen Standpunkte, auch im Rahmen der HELMREICH'schen Lehre einheitlich erklären lassen.

Literaturverzeichnis:

1. CHIARI, Wr. kl. Wo. 1931, Nr. 43.
2. DUKEN, Erg. d. inn. Med. u. Kinderhkl.
3. ENGEL, Pirquet-Engels Handb. d. Kindertbk., Leipzig, 1930.
4. ENGEL und OCKEL, Beitr. z. Kl. d. Tbk. 61. 726. 1925.
5. ERLICH und FESTENSZTAT, Rev. franc., d. Péd. 5. 1. 1925.
6. FRANKENSTEIN und STECHER, Ztschr. f. Kinderhkl. 37. 145. 1924.
7. GRÄVINGHOFF, Monschr. f. Kinderhkl. 53. 30. 1932. Wien.
8. HAMBURGER, Abg. Pathol. u. Diagnost. d. Kindertbk., 1910.
9. Derselbe, Pirquet-Engels Handb. d. Kindertbk., Leipzig, 1930.
10. Derselbe, 3ter int. Kongr. F. Kinderhkl., London, 1933.
11. Derselbe un SCHEY, Wr. kl. Wo., 1910. Nr. 18.
12. KOCH, H., Ztschr. f. Kinderhkl. 11. 267. 1914.
13. Derselbe, Arch. f. Kinderhkl. 98. 129. 1933.
14. KORTEWEG, Frankf. Ztschr. f. Pathol. 29. 1. 1923.
15. HELMREICH, Monsehr. f. Kinderhkl. 37. 464. 1927.
16. Derselbe, Ztschr. f. Tbk. 50. 289. 1928.
17. Derselbe, Kl. Wo. 1929. Nr. 27. 1254.
18. Derselbe, Act. paed. 11. 393. 1930.
19. Derselbe und NEUMANN, Monschr. f. Kinderhkl. 54. 255. 1932.
20. Derselbe und PAPORISCH, Wr. med. Wchschr. 1932. Nr. 39.
21. HEUBSCHMANN, Pathol. Anatomie d. Tuberkulose, Springer, Berlin, 1928.
22. MORIQUO, Arch. Méd. Enf. 1915.
23. NOBÉCOURT, zit. nach Erlich und Festensztat.
24. NYFELDT, Fol. haem. 47. 1. 1932.
25. OROSZ, Beitr. z. Kl. d. Tbk. 79. 173. 1932.
26. Derselbe, Arch. f. Kinderhkl. 97. 216. 1932.
27. PAGEL, Pirquet-Engels Handb. d. Kindertbk., Leipzig, 1930.
28. RAFFAUF und GRIMM, Zeitschr. f. Tbk. 37. 107. 1923.
29. RANKE, Dtsch. Arch. f. kl. Med. 119, 201, 297
30. RENAULT, Soc. Péd. 1920.
31. RICH, 3ter int. Kongr. f. Kinderhkl., London. 1933.

32. SCHMAL, SCHMIDT und SEREBRIJSKI, Ztschr. f. Kinderhkl. 41. 128. 1926.
33. SEGHEZZO, Riv. di clin. Ped. 33. 313. 1935.
34. SABIN, CUNNINGHAM u. DOAN, . . .
35. SIMPSON, cit. nach Nyfeldt.
36. WALTER, M. J. u. WALDTZ, A. D. Am. jern. dis. childr. 46. 224. 1933.

FROM CROWN PRINCESS LOVISA'S HOSPITAL FOR CHILDREN. HEAD:
PROFESSOR A. LICHTENSTEIN.

About the decrease in the frequency of tubercular meningitis.

By

ALLAN GUNTHER.

Physician in the Out-patient department.

Tubercular meningitis is an expression of a generalization of the tubercular process in the body and can appear in any one of the phases of development of tuberculosis. It is a well known fact that meningitis is most frequent in childhood, especially among the youngest children. The causes of this circumstance in meningitis have been investigated, with the practical aim in view, to find possibilities of prophylactical measures. Thus has, for instance, LANGER (1930) on the basis of a material of 44 dissected cases of tubercular meningitis in children, associated the origin of meningitis with the cheesy bronchial gland-tuberculosis, which he found present in most of his cases. He recommends the discovery and treatment of fresh tuberculosis as being an important prophylactic.

WALLGREN (1934) as well as LANGER found in a greater material that fresh tuberculosis is to be found at the same time as meningitis to a very large extent: among 166 dissected cases of meningitis he found fresh tbc. in 137 cases; among 39 meningitis, investigated by X-rays, he found fresh tbc. in 34 cases. WALLGREN has, furthermore, from the literature and from his own material brought together some 60 cases of meningitis, where the interval between the appearance of primary tuberculosis and that of meningitis was apparent. Thereby it became evident that meningitis most often appeared

between the 4th and 8th weeks after the setting in of tuberculin sensitivity. The risk of meningitis diminishes considerably, as 3 months have passed since the patients became positive to tuberculin.

WALLGREN then compares the seasonal curves of primary tuberculosis and of tubercular meningitis and gets a good correspondence, if we take into consideration that the peaks of the meningitis-curve come 2 to 3 months after the corresponding peaks of the curve of primary tuberculosis. His curves show, moreover, that the risk of meningitis is greater during spring and summer than during the other seasons. He sets up the following rules of prophylactics against meningitis:

early diagnosis of tuberculosis in children;

treatment of this disease until the temperature and S. R. are normal;

protection against tubercular infection, especially during early childhood and particularly during the first 3 or 4 months of the year.

On the basis of the cases of tubercular meningitis at the Children's Hospital in Gothenburg, WALLGREN has set up the following curves (Fig. 1). These show a very remarkable decrease in frequency among the younger ages, and WALLGREN is of the opinion that this fact goes to prove that the dispensary work, having been carried on among the children in Gothenburg since 1928, has been effective. In support of his opinion he mentions the following fact; among his 428 cases of erythema nodosum he has only 3 cases of meningitis; among the cases of meningitis, having erythema nodosum in their history (23 in number), there were only 3 that had got the benefit of treatment »lege artis» of their primary manifestation of tuberculosis.¹

¹ Since I wrote this paper, WALLGREN and NILSON have published a work in the »Revue Française de Pédiatrie», based upon material, gained by examining the certificates of deaths, due to meningitis, from the whole town of Gothenburg. The curves, published in this work, the discussion that is conducted and the conclusions that the authors have come to, are identical with my reports from the English work of WALLGREN.

They are, I think, very interesting circumstances that WALLGREN has called our attention to here, and should it be proved that the frequency of meningitis could really be influenced in Gothenburg, it ought to be the duty of all that work in the sphere of tuberculosis in other parts of the country to follow the example from Gothenburg in this respect. Therefore, it was naturally of interest to see, how the matter stands here in the capital. On the proposal of Professor LICH-

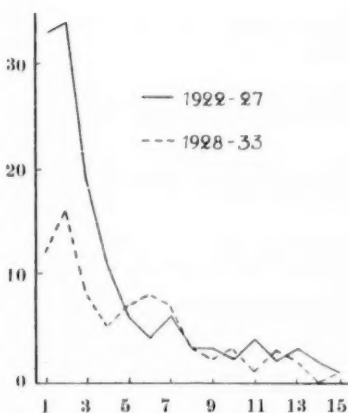


Fig. 1. The frequency of meningitis in Gothenburg according to WALLGREN.

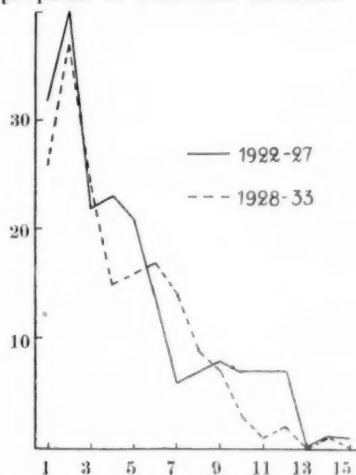


Fig. 2. The frequency of meningitis in Stockholm.

STEIN, I have thus tried to find out the frequency of tubercular meningitis in Stockholm, and thanks to the great interest shown and help given by the heads of all the Children's hospitals in this town, I have been in a position to go through the journals and bring together the cases of meningitis from the same space of time as that, during which WALLGREN has carried out his investigations. — In this way I have got a material of 370 cases of meningitis. If they are divided in the same manner as WALLGREN did with his material, we get the curves (Fig. 2) that are placed here beside those, reproduced from the work of WALLGREN.

The comparison does not turn out at all favourably for Stockholm. This should, I think, go to prove, that they have succeeded in influencing the frequency of meningitis in Gothenburg, and in conformity to the opinion that WALLGREN wished to assert in the above referred work. It was proved, however, that Stockholm has another curve of mortality due to tuberculosis than that of the cities of the country. Stockholm shows deviations from corresponding circumstances in Gothenburg, not only as to the frequency of meningitis in children, but also as regards the curve of mortality. These are circumstances, which give us every reason to try to find out better, if the explanation of the differences between the two cities is to be traced here.

To get, if possible, further elucidation of this question I have studied the mortality in tuberculosis and the frequency of meningitis in the three remaining northern capitals. Before the curves, found by this means, are discussed, it could, perhaps, be of interest to give some information about the population in the cities that will be compared later on in this paper (the numbers of inhabitants are indicated in round figures).

Copenhagen, a city of more than half a million — in 1921: 561,300; in 1931: 625,200 —, has a mortality, that has remained at about 11 to 12 per 1,000 during the period in question; the lowest mortality on record was 11.2 in 1921, 1923 and 1933.

The population of Oslo has not increased during the period in question. (In 1920: 260,900 inh. In 1932: 260,100 inh.) Its general mortality decreased, with a few variations, from 12.40 per 1,000 in 1922 (max. during this period) to 10.10 per 1,000 in 1933, which is the lowest figure on record for that city.

Helsingfors is that capital of the North which has grown most rapidly. Its population has more than redoubled itself during the last 30 years, and increased from 152,200 inh. in 1920 to 186,100 inh. in 1930. Its total mortality has steadily

increased from 8.6 per 1,000 in 1923 to 12.5 in 1929, this being the last year for which there are detailed statistics.

Stockholm has been a city of about half a million inhabitants for the last few years. (In 1920: 419,400; in 1933: 521,600 inh.) Its mortality has been between 11 and 12 per 1,000. It was lowest in 1933: 10.47.

Gothenburg had a population of 202,300 in 1920 and 252,700 in 1932. The mortality has remained between 10 and 11 per 1,000 and was lowest in 1926, or 9.2.

As an orientation in the mortality in the cities, due to tuberculosis, it may be mentioned that Copenhagen has the lowest mortality in tbc., or about 1.0 per 1,000 (1.27 in 1924; 0.76 in 1933). If all the deaths are expressed in per cent, those in tuberculosis amounted to 10.7 in 1924 and 6.8 in 1933, these figures forming the max. and min. respectively in the years after 1920.

Oslo, that had the lowest total mortality, has not as low a mortality due to tbc. as Copenhagen. The mortality, caused by tuberculosis in Oslo, varies between 1.9 per 1,000 in 1922 and 1.1 per 1,000 in 1933. If all the deaths are expressed in per cent, those due to tbc. vary between 16.6 (1924) and 10.8 (1933).

Helsingfors that had an increasing number of inhabitants and increasing total mortality, has even an increasing mortality, due to tuberculosis. This has varied from 1.95 per 1,000 (1923) to 2.57 per 1,000 (1929), these figures forming the min. and max. — If the deaths, due to tbc., are compared with all the deaths in the city, we find that about 20 per cent of these are due to tuberculosis (23.8 in 1922; 19.8 in 1928).

In Stockholm, the mortality, due to tbc. remains, during the period in question, somewhat above 1 per 1,000 (max. in 1923 with 1.73 and min. in 1933 with 1.04). If all the deaths are expressed in per cent, those caused by tbc. amounted to about 15 in 1920 or thereabout, and is steadily decreased to the min. of last year, 9.9 per cent (1933).

Finally, as regards Gothenburg, this city shows a mortality

due to tbc., varying between 1.94 per 1,000 (1922) and 1.1 per 1,000 (1932). If the deaths, caused by tuberculosis, are calculated in per cent of the whole number of deaths, we get figures, decreasing from 19.4 per cent in 1923 to 10.8 per cent in 1932.

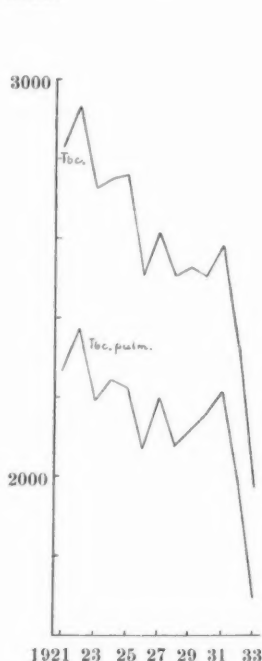


Fig. 3. Number of deaths, due to tuberculosis and to phthisis respectively in the towns of Sweden.

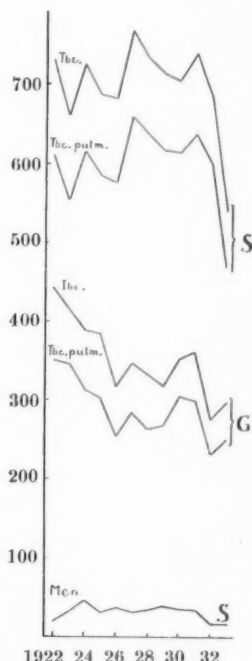


Fig. 4. Number of deaths, due to tuberculosis and phthisis respectively in Stockholm and Gothenburg.

One may very briefly sum up the present state of things in these cities as follows: while every fifth death is due to tuberculosis in Helsingfors, every ninth is due to this disease in Oslo, and every fifteenth in Copenhagen. Every ninth death in Gothenburg and every tenth in Stockholm is due to tuberculosis.

The above-drawn curves (Figs. 3 and 4) are based upon 23-35765. *Acta paediatrica*. Vol XVIII.

the reports in the Official Statistics of Sweden, and the annual statistics, issued by Board of Health in Stockholm and Gothenburg. There are, however, only preliminary figures obtainable, as yet, for the year 1933 concerning the other towns of the Kingdom. Those mentioned here, have been obtained from the annual reports of the Medical Officers of Health in the cities of Stockholm, Gothenburg, Malmö and Norrköping, and from the annual reports of the County Council Medical Officers concerning the different provinces. Access to these reports has been given me, thanks to the amiability shown by Stockholm City Office of Statistics, which office has been of great help to me in my work even in other respects.

As already mentioned in this paper, these curves show, as is to be seen, an interesting difference between that of the towns of the Kingdom and that of Gothenburg on the one side and that of the Capital on the other. While the deaths, due to tuberculosis, decrease during the whole time in Gothenburg as well as in the towns of the Kingdom, they show rather an increase as regards Stockholm until the year 1931, after which time the definite decrease commences.

Fig. 5 is intended to illustrate what has been already mentioned about tuberculosis and its occurrence in the foreign Capitals.

In the official statistics there is usually given an account of the deaths in two great groups: »tuberculosis pulmonum» and »tuberculosis aliorum organorum». In Copenhagen, Oslo and Helsingfors the last-mentioned group has been divided into many smaller ones, among other, one comprising »tuberculosis meningi et cerebri».

Stockholm reports cases of meningitis from 1924 and Gothenburg from 1932. As regards Stockholm I have had access to material from hospitals, and as regards Gothenburg to figures in the work of WALLGREN. Naturally, somewhat different cases are to be found in the different statistics under the headings: »tuberculosis meningi et cerebri» and »meningitis tuberculosa» respectively, but upon the whole we may regard

them as giving sufficiently corresponding values to permit the comparison in question.

As WALLGREN kindly let me know, on special inquiry, that he has treated all the cases of meningitis in his work without paying any regard to »their having had an unsymp-

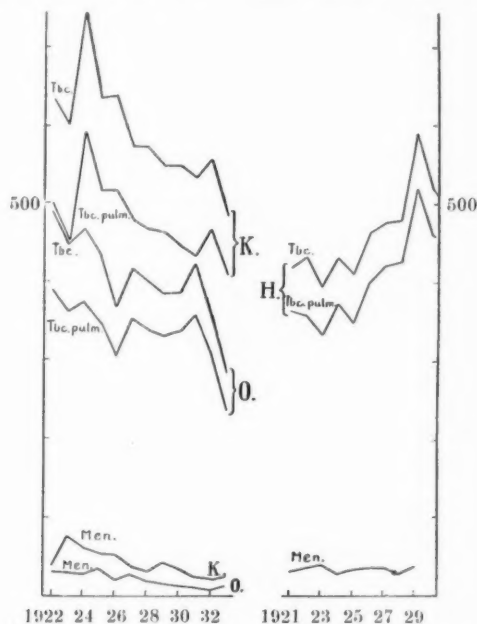


Fig. 5. Deaths, due to tuberculosis and phthisis in Copenhagen, Oslo and Helsingfors respectively.

tomatical miliaris or not, contemporaneously in their lives», I have sorted the material from Stockholm in the same manner. Thus it has been the clinical picture that has been decisive. A case of miliaris, where the section has shown even a sowing in the central nerve-system and which did not give any symptoms in life, has not been included.

When comparing the meningitis curves from these towns I met with the following difficulty: the different towns had

not the same grouping of ages. Generally, the following groups are to be found: »first year of life», »1 to 5 years», »5 to 10 years», and »10 to 15 years». In Helsingfors the last group is »10 to 20 years». Copenhagen and Oslo have smaller groups for the younger children.

Having had access to material from hospitals in Stockholm, I have been able to divide it into »one-year groups», in the same way as WALLGREN has done with his material.

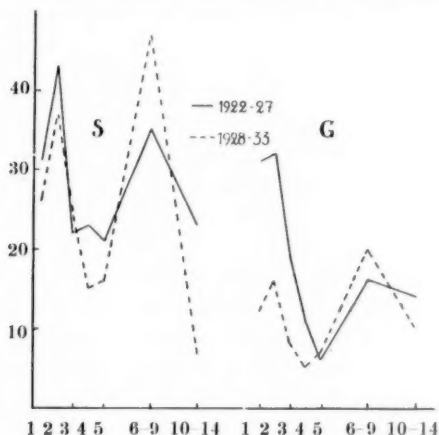


Fig. 6. The cases of meningitis in Stockholm and Gothenburg, divided into the periods 1922 to 1927, and 1928 to 1933.

In the following, however, I have grouped the figures from Gothenburg and Stockholm so as to correspond with the groups of ages in which Copenhagen has classified its deaths. — After this alteration, the above-shown curves from Stockholm and Gothenburg are as follows (Fig. 6).

It will be seen that in spite of this alteration, the curves show a remarkable decrease in the number of meningitis among the younger children in Gothenburg. Thus the curves from Stockholm differ even more from those of Gothenburg.

If we now divide the cases of meningitis in Copenhagen and Oslo into two groups »the years 1922 to 1927» and »the

years 1928 to 1933, as has been done with the figures from the two Swedish cities, we get the curves, shown in Fig. 7. These are very interesting in so far as they show a decrease in the number of meningites, even among the groups, including higher ages. While the two curves from Gothenburg cross each other

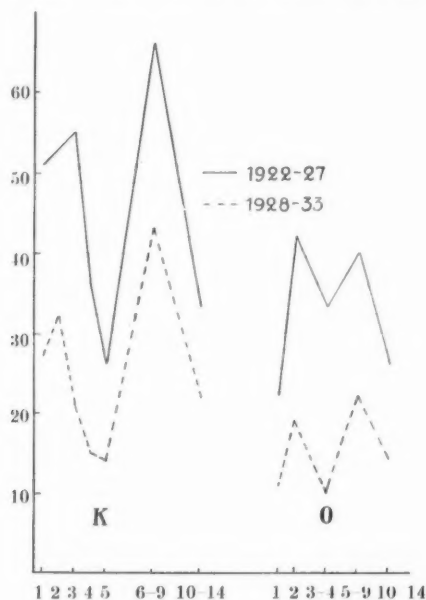


Fig. 7. The number of meningitis in Copenhagen during the periods: 1922 to 1927 and 1928 to 1933.

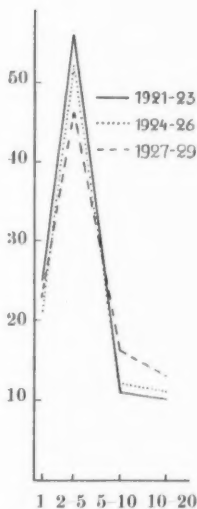


Fig. 8. The number of meningitis in Helsingfors during the last three 3-year periods.

twice at the ages of 5 years and more, the curves from Copenhagen and Oslo lie quite apart from each other.

Helsingfors, that has not published its statistics since 1929, does not give such good material for comparison. I have, however, in fig. 8, drawn curves on the basis of the figures from Helsingfors for each of the last three 3-year periods, from which there are complete statistics. These curves do not show any obvious decrease in the number of meningites.

We see from the above-reproduced curves that in the cities, where the number of deaths, due to tuberculosis, is diminished, the number of cases of meningitis is even decreased. (Copenhagen, Oslo and Gothenburg.) In the cities, where the deaths, due to tuberculosis, show no decrease at all, or only for the last years, we see no, or only a slight decrease in the number of meningites (Helsingfors, Stockholm).

In the Table, given below, I have brought together the deaths, due to tbc., phthisis and meningitis among children during each of the two periods of 1922 to 1927 and 1928 to 1933 in the cities of Copenhagen, Oslo, Gothenburg and Stockholm. The differences in the number of cases in the different periods are calculated, partly in absolute figures, partly in per cent of the figures in the earlier period. (As regards Helsingfors, the figures from the last three 3-year periods have been included, without the differences being worked out, for the sake of getting it complete.)

This Table shows the same difference between the cities of Copenhagen, Oslo and Gothenburg on the one side, and Stockholm on the other, which has already appeared from the curves. It even illustrates the difference, earlier mentioned, between Gothenburg and the capitals of the two Western neighbouring countries. While the decrease in the deaths, due to tbc. and phthisis respectively, calculated in this way, is practically the same in the three cities, we note a very great difference between Oslo, Copenhagen and Gothenburg as regards the cases of meningitis among children. Oslo shows the most remarkable decrease (nearly 55 per cent), then we find Copenhagen, with nearly 46 per cent, and last of them Gothenburg with about 40 per cent.

These circumstances are very surprising. As the number of the cases of meningitis has decreased much more in Oslo and Copenhagen than in Gothenburg, while the three cities show similar circumstances as regards the decrease in the deaths, due to tuberculosis, we should almost be inclined to assume, that the two first-mentioned cities had adopted special meningitis prophylactical measures. As far as I know, no

Table I.

	Year	Deaths in Tuberculosis	Deaths in Phthisis	Cases of Meningitis among children
Copenhagen	1922—1927	3,823	3,055	320
	1928—1933	3,245	2,690	174
	Difference	578	365	146
	In per cent	15.12	11.95	45.63
		± 0.579	± 0.580	± 2.78
Oslo	1922—1927	2,626	2,132	165
	1928—1933	2,236	1,907	75
	Difference	390	225	90
	In per cent	14.85	10.55	54.55
		± 0.694	± 0.665	± 3.88
Gothenburg	1922—1927	2,296	1,850	129
	1928—1933	1,934	1,617	78
	Difference	362	233	51
	In per cent	15.77	12.59	39.54
		± 0.760	± 0.771	± 4.905
Stockholm	1922—1927	4,249	3,600	198
	1928—1933	4,115	3,573	172
	Difference	134	27	26
	In per cent	3.15	0.75	13.13
		± 0.268	± 0.144	± 3.022
Helsingfors	1921—1923	1,248	1,054	102
	1924—1926	1,308	1,120	96
	1927—1929	1,550	1,369	98

communication in that direction has been received from those quarters.

The decrease in the number of deaths, due to a disease, may depend upon the fact that the frequency of the disease decreases, that it has become milder to such an extent that a greater part of the cases recover, or that the progress of the disease has become more chronic. Finally, a decrease in the number of deaths could depend upon the circumstance that a new method of treatment has been introduced and has caused some more healed cases or lengthened life for the patients.

During the 12 years, 1922 to 1933, the character of tuberculosis has not changed, as far as we know, neither has any revolutionizing method of treatment been invented. During the last decenniums, it is true, collapsion therapeutics have been practiced more and more intensively, but I think it is not probable that this has had time to influence the statistics during the relatively short space of time in question.

Now the possibility remains to explain the decreasing numbers of deaths as an expression of a decreasing frequency. This explanation does not contradict the general experience. But then it may be observed, that the curves as well as the above table have shown that the greater part of the number of cases in our communities consists of phthisis, the most dangerous form of tbc. A decrease of these cases means a sanitation of the communities. WALLGREN himself has emphasized the importance of an infection for the origin of meningitis. It may then easily be found that one of the causes of the decrease of meningitis depends upon this diminishing of sources of infection.

So far I, as well as WALLGREN, have only used absolute figures. Comparison made in that way between two periods gives a correct picture of the real circumstances, under the presumptions only that the population does not change during the space of time that is investigated. It is, however, a fact that practically all the West-European countries have at present paid attention to the decreasing nativity as being a problem of vital importance to them. This decrease in the num-

bers of births has made traces in the age-distribution among the population in all the cities, here investigated.

As it is the childhood, which is at first influenced by a decreasing nativity, that must be of importance for the frequency of all diseases in children. Thus it may be of interest to know, how the number of children stands in the different ages during the two periods in question. The surest way to estimate the frequency of meningitis had naturally been for every year to put it into relation with the number of children in each group of ages.

From Gothenburg, however, there is now a grouping of ages from the years of the census only. The figures from the last one, in 1930, are not yet published in full, but thanks to the kindness of Mr. Edin, the Assistant Under Secretary of the Statistical Central Office, I have received information about the grouping of ages among the children in Gothenburg. These figures, along with those, published in official statistics from the other towns, have been brought together in Table II. The number of children, 0 to 15 years of age, in the 4 cities of Copenhagen, Oslo, Stockholm and Gothenburg has diminished in all of them from the time about 1920 to about 1930. The decrease in the number of meningites, however, is not parallel with the decrease in the number of children.

But the Table II also shows the interesting circumstances, that in all the cities, except Stockholm, the diminishing of the number of children is greatest at the ages 0 to 5 years, and at this age all the cities, even Stockholm, show the most considerable decrease in the frequency of meningitis. Oslo only shows a decrease in the number of children, which is as great as the diminishing of the number of meningites. — The difference between the decrease in the number of children and the decrease in the frequency of meningitis is very great in Copenhagen and Gothenburg. This fact may to some extent depend upon the circumstance that the last figure of the population for these cities is 3 years older than the figures, obtain-

Table II.

Cases of tubercular meningitis										
Number of children				Increase (+) or decrease (-) %						
Age	Year 1920	1921	1930	1933	Increase (+) or decrease (-) %		Age	1922-27	1928-33	Increase (+) or decrease (-) %
Copenhagen	0-5 year	57,749	48,979		-15.19 ± 0.146	0-5 year		221	109	-50.68 ± 3.363
	5-15 "	111,145	110,526		- 0.55 ± 0.028	5-15 "		99	65	-34.34 ± 4.772
	0-15 "	168,894	159,505		- 5.56 ± 0.056	0-15 "		320	174	-45.63 ± 2.78
Oslo	0-5 "	18,690		10,358	-44.58 ± 0.364	0-5 "		97	39	-59.79 ± 4.978
	5-15 "	39,237		29,100	-25.84 ± 0.221	5-15 "		68	36	-47.06 ± 6.056
	0-15 "	57,927		39,458	-31.88 ± 0.194	0-15 "		165	75	-54.55 ± 3.88
Gothenburg	0-5 "	18,842	15,034		-20.21 ± 0.293	0-5 "		99	48	-51.52 ± 5.027
	5-15 "	35,200	37,566		+ 6.72 ± 0.133	5-15 "		30	30	± 0
	0-15 "	54,042	52,600		- 2.67 ± 0.069	0-15 "		129	78	-39.54 ± 4.305
Stockholm	0-5 "	26,174		23,898	- 8.69 ± 0.174	0-5 "		140	118	-15.71 ± 3.075
	5-15 "	57,951		52,421	- 9.54 ± 0.122	5-15 "		58	54	- 6.9 ± 3.928
	0-15 "	84,125		76,319	- 9.28 ± 0.100	0-15 "		198	172	-13.13 ± 3.022

able from the other cities. The number of children has, in Gothenburg at least, further decreased until the year 1933.

From the year 1920 to the year 1930 the number of children in Gothenburg at the age most exposed to meningitis (0 to 5 years) has decreased by about $\frac{1}{5}$. This circumstance already means that the possibilities of meningitis really appearing has diminished considerably. A decreasing nativity, in addition, means smaller families with smaller possibilities of contact, more hygiene, better care etc.

Earlier it has been pointed out that we have reason to assume that the number of cases of infectious tuberculosis has also diminished during the last 12 years. This phenomenon must have acted in the same direction as the decrease in the number of children.

It is not my intention with this paper to discuss all the factors conceivable that may have caused the decrease in the frequency of meningitis, showed by WALLGREN. When discussing these factors here above, the dispensary work has not been mentioned. This circumstance, however, does not mean that the dispensary work should be regarded as being of no importance. It is, without any doubt, of great value. But it has been my intention in this paper to point out, that we must also take other phenomenons into consideration, which might have influenced the result. First then we can estimate the value of a work of the above-mentioned kind from the figures received.

And as to the question of special meningitis prophylactics, it was much more important closer to examine the curves of WALLGREN, as it a priori was difficult to imagine that such special prophylactical measures really could be successfully in such a degree.

From what has been mentioned above, it is evident, that we cannot say that the curves have given any proof of meningitis being prevented in the manner that WALLGREN asserts.

With our present knowledge of the conditions of the origin of tubercular meningitis, we must confess, that we have no other means of preventing this disease than the indirect

one: general prophylactics, i.e. general protection against tuberculous infection, specially in the years most disposed for meningitis, and protection and control of children with disposition for tuberculosis.

References.

- LANGER: Untersuchungen über die Meningitis tuberculosa und die Grundlagen zu ihrer Verhütung. *Ztschr. für Kinderheilkunde* xlix 1930 p. 493.
- WALLGREN: Some aspects of tuberculous meningitis and the possibility of its prevention. *Journal of pediatrics*, v. 1934, p. 291.
- WALLGREN: Einige Gesichtspunkte über die Entstehungsbedingungen und die Prophylaxe der tuberkulösen Meningitis. *Acta paed.* xvii. Suppl. i 1935.
- WALLGREN et NILSON: Étude sur les conditions d'apparition et la prophylaxie de la méningite tuberculeuse. *Revue française de Pédiatrie* xl nr. i 1935.

Statistics.

- Aarsberetning angaaende Sundhetstilstanden i Kobenhavn 1922—1933. (Statistics of the Board of Health).
- Beretning fra Oslo helseråd åren 1922—1933. (Statistics of the Board of Health).
- Göteborgs hälsovårdsnämnds årsberättelse för åren 1922—1933 (Statistics of the Board of Health).
- Helsingfors stads statistik. I. Hälso- och sjukvård 1921—1929.
- Statistisk årsbok för Finland åren 1930 och 1931.
- Stockholms stads statistik. III. Berättelse från Stockholms stads hälsovårdsnämnd 1922—1933.
- BEHRENS: Mathematische Methoden für Versuchsansteller. Stuttgart 1933.

Erythroblastosis neonatorum temporaria.

Angeborene Erythroblastose ohne Hydrops, ohne Ikterus und ohne Anämie.

Von

LEIF SALOMONSEN, Oslo.

Die klinischen Krankheitsbilder *Hydrops congenitus* und *Icterus gravis neonatorum* sind, nach der allgemeinen Auffassung der späteren Jahre, nur verschiedene Kundgebungen ein und derselben fetalen Krankheit. Als eine dritte Äusserungsform eben desselben krankhaften Zustandes wird von einer stets steigenden Anzahl von Verfassern (STRANSKY (15), DIAMOND, BLACKFAN und BATY (3), ABT (1), DE LANGE (11) u. a.) auch die *kongenitale Anämie* angesehen — wenigstens ihre seltene Form, die einhergeht mit Erythroblastose, Milz- und Leberschwellung und in dem postmortalen Befund extramedullärer Blutbildungsherde zum Ausdruck kommt.

Zusammen stellen diese in klinischer Beziehung scheinbar so verschiedenartigen Krankheitsbilder eine charakteristische Krankheitseinheit des Neugeborenen dar. Die angeborenen Ödeme, der gleich nach der Geburt auftretende starke Ikterus oder die erhebliche Anämie sind nur je verschiedene sekundäre Äusserungen eines primär gemeinsamen Krankheitszustandes, dessen Kennzeichen die folgenden sind: *Erythroblastose, auch Erythroleukoblastose, des Blutes; Hepato-Splenomegalie; Starke, besonders Leber und Milz betreffende extramedulläre Blutbildung; Hyperplastisches Knochenmark mit lebhafter Erythropoese; Familiäres Auftreten in der Weise, dass die je an sich nicht sehr oft*

vorkommenden Leiden nicht selten in einer Geschwisterreihe alternierend auftreten.

Dieser letzte Umstand, der auf das Vorhandensein eines gemeinsamen, konstitutionell bedingten, ätiologischen Faktors hinweist, spricht mehr als alles andre für die Berechtigung, diese Zustände als verschiedene Äusserungsformen ein und derselben Krankheit zusammenzufassen. *Das Zentrale dieses Leidens ist*, wie v. GIERKE betont, *die Erythroleukoblastose*, dieser pathologisch verstärkte Impuls zu einer Bildung unreifer Blutzellen und ihrem Eintreten in die Blutbahnen.

Ist diese Auffassung richtig, wäre zu erwarten, dass auch Fälle reiner Erythroblastose *ohne* diese sekundären klinischen Komplikationen vorkämen, reine Erythroblastosen ohne Hydrops, ohne Gelbsucht und ohne Anämie. Die Auffassung der Erythroblastose als des gemeinsamen zentralen pathogenetischen Faktors würde dann an Stärke gewinnen.

Solche Formen reiner Erythroblastose sind auch beschrieben worden. In einer früheren Arbeit (14) habe ich zwei solche Fälle mitgeteilt, beide als Sektionsbefund zweier ausgetragenen Kinder, von denen das eine totgeboren war, das andre 1 1/2 Stunde post partum starb. Es wurde bei beiden eine Erythroleukoblastose derselben Stärke wie beim Hydrops congenitus nachgewiesen, aber sonst keine pathologischen Organveränderungen, vor allem kein Hydrops. Eine ebensolche Beobachtung wurde gleichzeitig von FERGUSON (6) gemacht. In einer pathologisch-anatomisch untersuchten Reihe von 6 Fällen fetaler Erythroblastose waren drei Fälle mit Ikterus kompliziert, zwei mit Ödemen, während bei einem, 12 Stunden nach der Geburt gestorbenen Kinde weder Ikterus noch Hydrops nachzuweisen war. Hierhin gehört auch der von v. GIERKE (7) 1930 veröffentlichte Fall einer fetalen Erythroleukoblastose. Das Kind, das eine Stunde alt an Milzruptur starb, war das vierte einer Geschwisterreihe, wo zwei Kinder totgeboren waren, ein drittes an Ikterus gravis zugrunde ging. Schliesslich berichtet noch CORNELIA DE LANGE (10) eine dieser unglücklichen Familiengeschichten, wo eine Schwangerschaft nach der andern mit der Geburt entweder totgeborener oder

kurz nach der Geburt teils an Ikterus und Hydrops sterbender Kinder endigt, und wo der Sektionsbefund des 12. Kindes eine gewöhnliche Erythroleukoblastose, doch ohne Hydrops und ohne Ikterus ergab. Und dieser Auctor betont gerade die sicher richtige Auffassung, dass in solchen Geschwisterreihen, wo nacheinander Aborte, mazerierte, totgeborene Kinder und aus unbekannter Ursache kurz nach der Geburt sterbende Kinder zu finden sind, die Polyletalität einem familiären Auftreten der Erythroblastose zuzuschreiben ist. »Wahrscheinlich hängt es von sekundären Umständen ab, ob sich Ikterus offenbart oder Hydrops, oder beide zusammen, oder ob der Tod eintrat ohne klinisch merkbaren Ikterus oder Hydrops«. Es muss somit als bewiesen angesehen werden, dass es *reine Fälle von Erythroblastose, ohne andre klinische Kundgebungen* gibt.

Diese Beobachtungen reiner Erythroblastosen betreffen nur postmortale Befunde. Auch die Prognose des Hydrops congenitus ist durchaus schlecht. Dagegen tritt bei Ikterus gravis in einer gewissen Anzahl von Fällen Heilung ein und zwar mit dem gleichzeitigen Verschwinden der Erythroblastose. Also ist fetale Erythroblastose nicht immer eindeutig mit dem Zugrundegehen des Kindes. An der Universitäts-Frauenklinik in Oslo wurden im letzten Semester zwei Kinder — *lex coincidentiae!* — geboren, die in dieser Beziehung kein geringes Interesse beanspruchen dürften.

Es handelt sich um zwei rechtzeitig, lebendgeborene Kinder, die, abgesehen von einer vorübergehenden Eigentümlichkeit ihres Aussehens, nichts andres Pathologisches erkennen liessen als eine starke Erythroblastose durchaus temporärer Art. Der Krankheitsbegriff *fetale Erythroblastose* *erweitert sich mithin auch auf Krankheitsformen von vorübergehender Art und mit guter Prognose.*

Fall I. J.-nr. 1514/34.

Mutter. 26 Jahre. 4. para.

1. Schwangerschaft 1930. 4½ Monate alte Fehlgeburt.
2. Schwangerschaft 1931. Stark Fäulniss des Fruchtwassers. Keine Albuminurie während der Schwangerschaft. WR —. Kind ausgetragen, totgeboren, mazeriert. Keine Ödeme noch

Blutungen. Der Sektionsbefund ergibt ausser stark mazerierten Organen nichts Pathologisches. Lebergew. 130 g. Milzgew. 6 g. Mikroskopische Untersuchungen fanden nicht statt.

3. Schwangerschaft 1933. 2 Monate alte Fehlgeburt.

4. Schwangerschaft 1934. Erheblichen Hydramnion. In den letzten 14 Tagen der Schwangerschaft Spur von Albumin im Harn. Blutdruck 115. WR—. Normale Hinterhauptsgeburt. Plazenta 750 g, 19×20 cm, normales Aussehen.

Kind. Geboren $\frac{1}{10}$ 1934. Gewicht 3,720 g, Länge 47 cm, Kopfumfang 36,5 cm, ausgetragen.

$\frac{1}{10}$. Das Kind hat ein etwas eigentümliches Aussehen. Überall ist die Haut dick, schwammig, gedunsen; im Gesicht markierte Hautfalten. Ödem lässt sich aber nicht nachweisen, auch keine Aszites noch Hydrothorax. Die Extremitäten, besonders Oberarme und Schenkel, sind kurz. Die Leber stark vergrößert, fest, der Rand in der Höhe des Nabels palpabel. Milz gleichfalls vergrößert und fester Beschaffenheit. Keine Herztöne. Die Haut zeigt einzelne, zwar nur schwach angedeutete, aber doch ziemlich grosse subkutane Blutungen.

Blutbefund	$\frac{1}{10}$ 1934	$\frac{4}{10}$	$\frac{8}{10}$	$\frac{12}{10}$	$\frac{15}{6}$ 1935
Hmb. (Sahli korr.)	112	140	127	123	97
Rote Blutkörperchen	4,38	5,38	5,24	5,11	4,43
Kernhaltige Blutkörperchen	37,400	20,400	13,000	10,600	10,400
Erythroblasten, % d. Kernhalt. . . .	42	64	1	0	0
» $\frac{0}{100}$ der r. Bl. k. . . .	3,6	2,4	0,025		
» Gesamtanzahl	15,708	13,056	130		
Weisse Blutkörperchen	21,682	7,344	12,870	10,600	10,400
Mycelozyten und -blasten%	2,5	0	2	0	0
Jungkernige Granulozyten%	5	1	1	3	1
Stabkernige »%	21,5	6	17	15	2
Segmentkernige »%	45,5	48	33	24	41
Eosinophile%	4	0	2	0	2
Basophile	0	0	0	0	0
Lymphozyten%	16	42	38	57	47
Monozyten%	5,5	3	7	1	7
Blutungszeit Min.	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$		
Gerinnungszeit »	6	10	8	8	

²/₁₀. Normales Gedeihen. Brusternährung, trinkt gut. Hautblutungen an Anzahl zugenommen, sonst keine Blutungen. Kein sichtbarer Ikterus.

³/₁₀. In den letzten 24 Stunden zwei asphyktische, von Zuckungen in Gesicht und Extremitäten begleitete Anfälle. Det. 20 ccm Blut von der Mutter intravenös (im Sinus long.).

⁵/₁₀. Ab und zu noch kleine Zuckungen. Sonst ganz gutes Gedeihen. Keine Gelbsucht. Keine neuen Blutungen. Die Hautsugillationen verschwunden. Abnehmende Grösse von Leber und Milz.

Seit dem ⁵/₁₀ keine Gehirnsymptome. Gutes Gedeihen bei ausschliesslicher Brustnahrung. Normale Gewichtszunahme. Sichtbarer Ikterus wurde nicht festgestellt. Das eigentümlich verdickte Aussehen der Haut verlor sich allmählich. Leber und Milz waren am ⁹/₁₀ nicht palpabel. Ein Röntgenogramm der Extremitäten zeigte normales Knochensystem.

Am ¹³/₆ 1935 wurde das Kind, 8 Monate alt, nachuntersucht. Es zeigte vollkommen normale Entwicklung, gesundes Aussehen, nichts Pathologisches liess sich nachweisen.

Fall II. J. Nr. 112/35.

Mutter, 33 Jahre alt, Zigeunerin. Angeblich zum 5. Male schwanger. Mitteilungen über das Schicksal der früheren Kinder fehlen.

Letzte Schwangerschaft: In den beiden letzten Monate zunehmende Ödeme. Wurde in der Klinik aufgenommen in eklampischem Koma mit Krämpfen, Albuminurie und Zylindrurie. Blutdruck 200. WR—. Mors unmittelbar nach der Entbindung.

Das Kind. Geboren am ²⁵/₁ 1935. Gewicht 3580 g. Länge 51 cm, Kopfumfang 35 cm. Ausgetragen.

²⁷/₁. Das Kind zeigt, wenn auch in geringerem Masse als der vorgehende Fall, dieselbe pastöse, schwammige Beschaffenheit der Haut, ohne dass sich aber bei Fingerdruck Ödeme nachweisen liessen. Weder Aszites noch Hydrothorax nachweisbar. Leber vergrössert, fest, der Rand zwei Fingerbreiten unterhalb des Kostalbogens. Die Milz nicht sicher palpabel. An Händen und Füssen bis zur Mitte der Unterarme und Waden ist die Haut zyanotisch blauverfärbt. Beginnender Ikterus. WR—.

²⁸/₁. Zunehmende Gelbsucht. Normales Gedeihen.

³⁰/₁. Weitere Zunahme der nunmehr recht starken Gelbsucht. Die periphere Zyanose weniger ausgeprägt. Keine Blutungen. Leber nach wie vor palpabel. An der Stelle der Milz fühlt man eine unbestimmbare Auffüllung?

$\frac{1}{2}$. Ikterus im Abnehmen, ebenso die periphere Zyanose. Die Milz nicht sicher fühlbar, die Leber wie früher. Verhältnismässig guter Allgemeinzustand. Trinkt gut aus der Flasche. Zunehmendes Gewicht.

$\frac{1}{2}$. Ikterus und Zyanose verschwunden. Leber nicht fühlbar.

$\frac{10}{4}$. Nachuntersuchung des Kindes. Die Entwicklung war normal fortgeschritten, ohne dass etwas Pathologisches nachzuweisen war.

Blutbefund	$\frac{28}{1}$	$\frac{30}{1}$	$\frac{2}{2}$	$\frac{6}{2}$	$\frac{20}{2}$
Hmgb. (Sahli korr.)	126	126	103	93	106
Rote Blutkörperchen	4,79	4,73	4,08	4,90	
Kernhaltige Blutkörperchen	32,600	19,400	12,400	15,800	
Erythroblasten, % d. Kernhaltige . .	72	32	1	0	
„ $\frac{9}{100}$ d. r. Blutk.	4,9	1,3	0,03		
„ Gesamtanzahl	23,472	6,208	124		
Weisse Blutkörperchen	9,128	13,192	12,400	15,800	
Myelozyten und -blasten%	0	0	0	0	
Jungkernige Granulozyten%	1	0	0	1	
Stabkernige „%	19	21	5	4	
Segmentkernige „%	37	32	35	14,5	
Eosinophile%	1	4	7	4	
Basophile%	0	0	1	0	
Lymphozyten%	35	35	43	76	
Monozyten%	7	8	6	0,5	
Blutungszeit Min.	5	6	1		
Gerinnungszeit „	2	3	6		

Beide Neugeborenen boten sofort nach der Geburt ein, durch die verdickte gedunsene Beschaffenheit der Haut bedingtes eigentümliches Aussehen. Dieser Umstand war es, der die Aufmerksamkeit wachrief und eine Blutuntersuchung veranlasste. Dies eigenartige Aussehen schwand nach und nach und zwar gleichzeitig mit dem Rückgang der Erythroblastose. Die sonstigen pathologischen Befunde, die Hämophilie und die Gehirnsymptome des ersten Kindes, die periphere Zyanose des zweiten, haben wahrscheinlich nichts mit der Erythroblastose

zu schaffen. Bei dem ersten kam es zu keinem sichtbaren Ikterus, bei dem anderen entwickelte sich ein gewöhnlicher, wenn auch ziemlich starker Ikterus neonatorum.

Vergleichsweise sei neben dem Blutbefund der oben geschilderten Neugeborenen die untenstehenden Tabelle über den Blutbefund 27 gesunder, ausgetragener Kinder am ersten Lebenstage angeführt.

	Mittelwert	Höchstwert	Mindestwert
Hmbg. (Sahli korr.)	124	146	94
Rote Blutkörperchen	4,8	5,68	4,04
Kernhaltige Blutkörperchen	14,100	29,900	6,600
Erythroblasten, % der Kernhaltigen . . .	3,6	9,0	0
" "‰ der r. Blutkörp. . .	0,11	0,52	
" Gesamtzahl	537	2,538	

Die Werte stimmen überein mit denen anderer Untersuchungen. Die Anzahl der Erythroblasten ist, auf den Vorschlag von ALTZITZOGLU (2), ausser in % der Kernhaltigen, auch in der Gesamtanzahl und in ‰ der roten Blutkörperchen angegeben. Der normale Höchstwert ist 0,52 ‰ (2,538 je cmm). KÖNIG (9) gibt 1,2 ‰ an, LIPPMAN (13) 0,74 ‰, ALTZITZOGLU (2) 0,5 ‰. Die bei den beiden Kindern nachgewiesenen Werte liegen also erheblich über dem Normalbefund, auch wenn die Erythroblastenanzahl nicht die Höhe erreicht, die manchmal bei Ikterus gravis zu finden ist (50 ‰! in einem von KLEINSCHMIDT (8) beschriebenen Falle) und die in einem intra vitam untersuchten Falle von Hydrops congenita (16 ‰) gefunden ist (14). Eine pathologisch-anatomische Untersuchung der beiden Neugeborenen kurz nach der Geburt würde zweifelsohne die für die Erythroblastose charakteristischen Organveränderungen enthüllt haben. Neben dem Blutbefund zeugen hierfür auch die vergrösserte Milz und Leber. Darum gibt es kaum einen Grund dafür, diese beiden Fälle nicht der Krankheitsgruppe der echten fetalen Erythroblastosen einzureihen.

Die Familiengeschichte des Falles I lässt die für diese Zustände gewöhnliche Polyletalität erkennen. Der Fall II gibt in dieser Beziehung keine Auskunft.

Bei beiden Neugeborenen besteht die vorherrschende Blutveränderung in der Erythroblastose. Man könnte im Falle I vielleicht von einer Erythroleukoblastose reden, aber man kann das nicht im Falle II. Die Erythroblasten bestanden, wie gewöhnlich bei diesen Zuständen, aus allen Übergangsformen von den lymphoiden, ganz unreifen Formen an bis zu den acidophilen Normoblasten mit kleinem, pyknotischem Kerne. Oft sah man Formen mit Kernzerfall. Die Erythrozyten zeigten, wie es übrigens bei Neugeborenen oft normal ist, eine hochgradige Polychromasie sowie eine erhebliche Anisozytose. Grosses Interesse bietet das *spontane Verschwinden* der Erythroblastose; zu Anfang der zweiten Lebenswoche ist sie bei beiden Kindern gänzlich verschwunden, d. h. *sie verschwindet im Laufe derselben Zeit, in der auch das normale Auftreten von Erythroblasten im Blute Neugeborener zum Schwinden kommt.*

Ein interessanter Umstand ist auch, dass bei den Kindern keine *Anämie* vorlag. Ich werde sofort auf diese Frage zurückkommen. Im Hinblick auf die von ABT (1) in einem Falle von Ikterus gravis nachgewiesene beträchtliche Zunahme von *Bluteisen*, wurde bei dem Kinde II die in 24 Stunden in Stuhl und Harn ausgeschiedene Eisenmenge (kolorimetrisch nach ELVEHJEM und HART (4)) bestimmt. Es wurden am 5. Tage ($^{30}/_1$ — $^{31}/_1$) 0,0970 mg Fe im Harn, und 0,1310 mg Fe im Stuhl ausgeschieden. Vergleichsweise seien folgende Werte gesunder Kinder angeführt.

1)	Am 3. Tage	0,1028 mg Fe im Harn,	0,0680 mg Fe im Stuhl.
2)	» 4. »	0,1090 » »	— » »
3)	» 4. »	0,0976 » »	0,0901 » »
4)	» 4. »	0,0900 » »	0,0606 » »
5)	» 4. »	0,0860 » »	0,0800 » »
6)	» 4. »	0,0935 » »	0,0645 » »
7)	» 6. »	0,0719 » »	0,0940 » »

Der Befund an Eisen war bei dem Kinde also etwa derselbe wie bei gesunden Kindern.

Was die Häufigkeit dieser *Erythroblastosis neonatorum temporaria s. benigna* angeht, würde sich bei konsequenten Untersuchungen auf diesen Zustand vielleicht herausstellen, dass er nicht so ganz selten vorkäme. Die geschilderte Gedunsenheit könnte vielleicht andern Klinikern dazu verhelfen, neue Fälle aufzuspüren. Nach der Beobachtung meiner beiden Fälle, habe ich bei 200 beliebig gewählten und noch nicht 3 Tage alten Neugeborenen Differentialzählungen vorgenommen, freilich ohne je eine höhere Anzahl von Erythroblasten nachzuweisen, als die Normalwerte angeben. Bei der Durchsicht des Schrifttums habe ich ebenfalls keine Schilderungen ähnlicher Fälle gefunden — es sei denn bei DE LANGE (11), wo die folgende Beobachtung (»Fall 3.«) vielleicht auf dieselbe Erkrankung hinweisen dürfte: Das 6. Kind einer Geschwisterreihe, wo das 2. Kind eine Frühgeburt war, gestorben, und das 3., 4. und 5. Kind an Ikterus gravis zugrunde gingen, zeigte, ohne Hydrops zu haben, vom 3. bis 8. Tag eine leichte vorübergehende Gelbsucht, geringe Vergrößerung von Milz und Leber sowie am 1. und 2. Lebenstage eine bedeutende Erythroblastose, die schon am 4. Lebenstage wieder verschwand. Allerdings entwickelte sich im Anschluss hieran »eine auffällige Blässe, die mehrere Wochen anhielt«, so dass es berechtigt wäre, den Fall zu den kongenitalen Anämien zu zählen. In der nämlichen Arbeit kommt (S. 270) noch ein andres Kind zur Erwähnung, ein beliebig gewähltes, zu anderen Zwecken untersuchtes Kind, bei dem auf 100 Leukozyten 22 Erythroblasten kamen. Nähere hämatologische und klinische Angaben fehlen leider.

Auf den Krankheitsbegriff fetale Erythroblastose als Gesamtheit bezogen, beanspruchen die hier berichteten Fälle zunächst Interesse durch ihre Benignität, den temporären Charakter der Erythroblastose. Das gibt den Anlass zu Erwägungen darüber, welche Verschiedenartigkeiten in der primären *Intensität* der Noxe walten müssen, wenn diese das eine Mal den intrauterinen Tod der Frucht veranlasst, das andre Mal nur zu einer durchaus gutartigen, vorübergehenden Veränderung

des Blutbildes führt. Möglicherweise spielt, wie LEHNDORFF (12) andeutet, der *Zeitpunkt* des Fetallebens, wann die Schädigung einsetzt, eine Rolle. LEHNDORFF bemerkt: »Bei frühzeitiger intensiver Erkrankung sind die Feten lebensunfähig und kommen mit universellen Ödemen zur Welt; ist die Erkrankung geringfügiger oder setzt sie später ein, dann ist Lebensfähigkeit gegeben und es wird sich eine Gelbsucht oder Anämie entwickeln« — und man kann hinzufügen: oder nur ein vorübergehendes Auftreten von Erythroblasten ohne merklliche Folgen für das Kind.

Weiter ist es in pathogenetischer Hinsicht interessant, dass in beiden Fällen *die Werte für Hämoglobin und rote Blutkörperchen* vollkommen *normal* waren. Ich habe mich früher gegen die Auffassung gewandt, als sei die Erythroblastose nur eine sekundäre, regenerative Folge einer primären toxischen Anämie. Die in meinen beiden Fällen fehlende Anämie bestärkt mich in dieser Ansicht.

In der Tierpathologie kennt man einen, der fetalen Erythroblastose sehr ähnlichen Zustand, die nicht seltene *Erythroblastose der Hühner*. Diese tödlich verlaufende Erkrankung äussert sich (ENGELBRETH-HOLM (5)) in einer mächtigen Zunahme der Normoblasten und ihrer Frühstadien im Blute; einer leichten Linksverschiebung der weissen Blutkörperchen (Myelozyten); einer sehr mässigen Anämie; bei 50 % einer teilweise erheblichen Aszites, bisweilen Hydroperikardium; multiplen Kapillarblutungen der inneren Organe; Durchsetzung des Knochenmarks, der Milz und Leber von kernhaltigen roten Blutkörperchen, die eine beträchtliche Vergrösserung der beiden letztgenannten Organe (ab und zu auch Spontanrupturen der Milz und Leber) veranlassen. Wie ersichtlich, deckt diese Beschreibung vollkommen die pathologischen Organveränderungen bei der fetalen Erythroblastose des Menschen. Diese Hühnererythroblastose ist überführbar. Durch Injektion des Blutes oder der Organemulsion kranker Hühner kann die Krankheit auf gesunde übergeführt werden. Hieraus entstehen (ENGELBRETH-HOLM) teilweise — und zwar am häufigsten — reine Erythroblastosen, teilweise aber auch

Myelo-Erythroblastosen und alle Übergänge bis zu den reinen Myelosen. Umgekehrt kann das Impfmateriel myeloider Tiere bei den damit geimpften Hühnern der Anlass zu Erythroblastosen werden. Manchmal treten bei den geimpften Tieren, als eine besondere Spielart, reine hypochrome Anämien auf. Es besteht somit auch bezüglich der Verschiedenartigkeit des Blutbefundes eine auffällige Ähnlichkeit mit der menschlichen Erythroblastose.

Das die Überführbarkeit der Hühnererythroblastose bedingende »Agens« ist unbekannt. Man fasst es nicht als zu den Bakterien oder dem ultravisiblen Virus gehörig auf, auch hält man die anatomischen Veränderungen nicht für entzündlicher Art, meint vielmehr, sie seien tumorartiger Natur (ENGELBRETH-HOLM). Welche Analogieschlüsse man hieraus auf die Pathologie der menschlichen fetalen Erythroblastose ziehen kann, bleibe dahingestellt. Doch dürfte es in der Diskussion über die Pathogenese dieses Zustandes geraten sein, diesen analogen Zustand in der Tierpathologie mit in Betracht zu ziehen.

Literaturverzeichnis.

1. ABT, A. F., J. Pediatr. 3, 7, 1933. — 2. ALTITZOGLOU, J., M. Kinderheilk. 58, 329, 1933. — 3. DIAMOND, L. K., BLACKFAN, K. D. and BATY, J. M., J. Pediatr. 1, 269, 1932. — 4. ELVEJEM and HART, J. Biol. Chem. 67, 43, 1926. — 5. ENGELBRETH-HOLM, J., Experimentelle Studier over den overførbare Hønsleukose. Copenhagen 1933. — 6. FERGUSON, J. A., Am. J. Path. 7, 277, 1931. — 7. v. GIERKE, E., Virchows Arch. 275, 330, 1930. — 8. KLEINSCHMIDT, H., Klin. Wschr. 9, 1951, 1930. — 9. KÖNIG, Fol. hemat. 9, 1910. — 10. DE LANGE, C., Acta paed. 13, 292, 1932. — 11. —, Jb. Kinderheilk. 142, 255, 1934. — 12. LEHDORFF, H., Z. Kinderheilk. 56, 422, 1934. — 13. LIPPMAN, Am. J. Dis. Child. 27, 1934. — 14. SALOMONSEN, L., Z. Kinderheilk. 51, 181, 1931. — 15. STRANSKY, E., Z. Kinderheilk. 51, 239, 1931.

Pterygium colli congenitum et elephantiasis congenita.

Von

VILJO RANTASALO.

Lisa B. Geb. 16.XII.1933. In der Kinderabteilung des Marien-Krankenhauses 14.IX.—17.X.1934.

Anamnese (von der Mutter mitgeteilt): Es ist nicht bekannt, dass in der Verwandtschaft Missbildungen oder irgendwelche andere Krankhaftigkeit vorgekommen wären. Die Eltern sind gesund und sind es im allgemeinen immer gewesen. Die Kranke ist das einzige Kind. Die Schwangerschaft verlief sonst normal, nur hatte die Mutter 1 Monat vor der Entbindung eine zieml. leichte Angina, dabei auch ein wenig Schmerzen im linken Oberschenkel und Schwierigkeit beim Gehen. Spontane Entbindung von 14-stündiger Dauer. Das Kind war zyanotisch, fing erst nach einer Weile an zu atmen. Es wog bei der Geburt 3,900 g. Hat die ganze Zeit Brustmilch erhalten. Die zwei ersten Monate waren die Fäzes dünnflüssig, später zieml. fest. Körperlich wie geistig normal entwickelt.

Sofort nach der Geburt bemerkte man am Halse des Kindes die grossen Hautfalten und die starke Verdickung der Füsse. Die Füsse sind im Verhältnis zum Körper ebenso gross verblieben. Im Juni 1934 erschienen am Mittelfuss und an den Sohlen Sogillationen, die nach einer Woche verschwanden. Das Kind war im Sommer viel in der Sonne, wobei die Füsse merkbar kleiner wurden, um jedoch bald wieder anzuschwellen. Sonst ist das Kind immer gesund gewesen.

Status praesens: Körperlänge 76 cm, Gewicht 9,200 g. Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 48 cm. Sehr kräftiger Körperbau. Die Hautfarbe etwas blasser als normalerweise. Der Haarwuchs zu beiden Seiten des Kopfes hinter dem Ohr ist schwach und infolgedessen liegt die eigentliche Haargrenze etwas höher als gewöhnlich. Das rechte Ohr ist grösser als das linke, auffallend lang und ein wenig missgestalt (Abb. 1). Der Gaumen

ist normal. Keine palpable Lymphdrüsen. Die Knie nach aussen gebogen. Der Rücken gerade. Sechs Zähne.

Zu beiden Seiten des Halses befindet sich eine vom Processus mastoideus bis zum Acromion reichende, mehrere Zentimeter breite, schlaife Hautfalte (Abb. 1 u. 2), die dem Halse ein breites und ungewöhnlich kurzes Aussehen verleiht. Die rechte Falte ist etwas grösser als die linke. Wenn das Kind den Kopf nach der einen Seite biegt, verschwindet die Falte der entgegenge-



Abb 1.

setzten Seite zum grossen Teil. Die Falten behindern nicht die Kopfbewegungen; der Kopf beugt und dreht sich in normaler Weise. An den Halswirbeln ist palpatorisch nichts von der Norm Abweichendes nachzuweisen. In den Achselhöhlen, den Ellen- und Kniebeugen und an den Fingern sind keinerlei Abnormitäten bemerkbar.

Die Oberschenkel sind ein wenig, die Unterschenkel und die Füsse stark und symmetrisch verdickt, die Füsse wulstförmig geschwollen (Abb. 2). Der Umfang des Oberschenkels 5 cm oberhalb der Kniescheibe beträgt 27 cm, der Umfang des Unterschenkels 5 cm unterhalb der Kniescheibe 23 cm. Der Mittelfuss hat

gerade in der Mitte einen Umfang von 16 cm. Kräftiger Fingerdruck hinterlässt am Bein und Mittelfuss eine Grube, aber die Haut fühlt sich recht fest an und die Knochenteile lassen sich palpatorisch nicht von den übrigen Teilen unterscheiden.

Histologische Untersuchung des entnommenen Unterschenkelgewebes: An der Epidermis keine beachtenswerten Veränderungen.



Abb. 2.

Kleine Tonsillen. Die Zunge rein. Der Bauch ein wenig aufgetrieben. Der untere Leberrand 1 Finger breit oberhalb des Nabels, die Oberfläche glatt, ziemi. hart, der Rand gleichmässig. Der untere Rand der Milz 3 Finger breit unterhalb des Rippenbogens, der vordere Rand in der Clavicularkinie, mit ebener Oberfläche und von fester Konsistenz.

Blutbild: Hgl. 77, Erythr. 3,938,000, keine pathologische Veränderungen. Leukoz. 3,600. Basoph. 2, Eosinoph. 0,5, Stab-

reticulare dagegen ist hypertrophisch und enthält reichlich kollagene Fibrillenbündel, gleichzeitig ist es jedoch zellarm. Die Hyperplasie erstreckt sich auch auf das Stratum papillare, dessen Papillen und zum Teil auch die Subcutis dichtes, an kollagenen Fibrillen reiches Bindegewebe enthalten. Die Blutgefässe umgibt ein von Granulocyten stark infiltriertes, zellenreiches Bindegewebe. Die Arterien und Venen sind nicht erwähnenswert verändert. Weite Lymphgefässe. Die Schweißdrüsen sind wenigstens stellenweise atrophisch (Prof. AXEL WALLGREN).

In der geistigen Entwicklung des Kindes ist keine Verzögerung bemerkbar. Keine Ptosis der Augenlider. Die mimischen Bewegungen scheinen normal zu sein. Das Kind ist ruhig.

Lungen und Herz sowohl auskultatorisch wie röntgenologisch gesund.

kernige 5,5, Polymorphkernige 37,5, Lymphoz. 43,5, Monoz. 11. Thrombozyten 252,000, normal.

Wassermann —, Westergren 7.

Als das Kind am 14.IX. im Krankenhaus eingeliefert wurde, hatte es Schnupfen, Husten, Diarrhoe und schwaches Fieber.

21.IX. Die Diarrhoe hat sich bedeutend verschlimmert. Temp. 38,1°.

3.X. Der Magen in Ordnung. Das Körpergewicht hat während der Diarrhoe bis 8,180 g abgenommen. Die Schwellung der Füße ist fast ganz verschwunden, die Knochenteile sind deutlich fühlbar. Die Haut an den Beinen ist weich, schlaff.

17.X. Sobald die Darmtätigkeit normal geworden war, stieg das Gewicht wieder schnell auf 8,715 g. Bein und Mittelfuss sehen wieder ebenso aus wie bei der Ankunft im Krankenhaus.

Anlässlich meiner Fälle ist es angebracht, gewissen diagnostischen Umständen Beachtung zu schenken. An Pterygium colli congenitum erinnert eine andere angeborene Missbildung, die Klippel-Feilsche Krankheit, deren hauptsächliches Merkmal aus einer Entwicklungsstörung, dem partiellen Fehlen oder der Verwachsung der Halswirbel besteht. Auch hier erscheinen an den Seiten des Halses Hautfalten und der Hals sieht kürzer aus als normalerweise. Die Kürze des Halses ist auch eine tatsächliche und die Hautfalten sind von der Kürze des Halses herrührende sekundäre Erscheinungen. Bei der Klippel-Feilschen Krankheit sind die Kopfbewegungen zudem erschwert und mit Hilfe der Röntgenuntersuchung ist es leicht, die Abnormitäten der Wirbel nachzuweisen. In meinem Fall besteht kein Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose, obwohl keine Röntgenaufnahme der Halswirbel stattgefunden hat.

FRAWLEY erklärt die Entstehung des Pterygium in der Weise, dass die Haut allzu knapp ist, weshalb nur eine stramm gezogene Hautfalte genügen muss, um den Processus mastoideus mit dem Acromion zu vereinigen. Nach DE BRUIN soll die Ursache in der Muskulatur liegen: entweder hat sich die Richtung der langen, an den Halswirbeln fixierten Rückenmuskeln verändert, oder handelt es sich um eine Platysma-variation. Auf Grund seiner photographischen Aufnahmen und der histologischen Untersuchung seines eigenen an Lungen-

entzündung gestorbenen Falles hält DE BRUIN die letztere Ursache für wahrscheinlich: die Platysmafasern haben eine aussergewöhnliche Verlaufsrichtung.

In meinem Fall ist die Theorie von der Unzulänglichkeit der Haut unwahrscheinlich, da die Hautfalten ganz besonders dick und schlaff sind und weil ihre Ränder sich nicht einmal beim Drehen des Kopfes spannen. Eher gibt es zu reichlich Haut. Dieser Unterschied von den Fällen DE BRUINS und FRAWLEYS verhindert darum aber nicht die Annahme einer Platysmavariation, obwohl der Sachverhalt nicht histologisch nachgewiesen werden konnte. Irgendwelche andere Muskelvariationen wurden nicht in meinen Fall festgestellt.

Die Art der Elephantiasis ist ebenfalls vollkommen klar. Sie gehört zur Gruppe »Gefässelephantiasis« von ESMARCH und KULENKAMPEFF, Untergruppe »Elephantiasis lymphangiectodes«, wie die histologische Untersuchung des Falles darlegt. Auch die Leber- und Milzveränderungen sind aller Wahrscheinlichkeit nach auf Entwicklungsstörungen der Lymphgefäße zurückzuführen. Ihr gleichzeitiges Auftreten zeigt auch, dass es sich um eine wahre Systemkrankheit handelt, deren Symptome nicht nur als örtliche Schwellung der Füße allein, sondern auch an anderen Körperteilen in Erscheinung treten.

Die in der Anamnese erwähnte Schwankung der Fussanschwellung zur Sommerzeit dürfte nur davon abhängen, dass das Kind damals mehr als sonst in liegender Stellung gehalten wurde. Von derselben Ursache beruht die rasche Verminderung der Füße während des Aufenthalts im Krankenhaus. Bei der Gewichtsabnahme spielte auch die Diarrhoe eine Rolle, doch wurde sie auch dadurch beeinflusst, dass das Kind bettlägerig war. Der schlimm aussehende Zustand verbesserte sich und das Gewicht erreichte bald wieder seinen früheren Wert, ja überstieg denselben sogar, sobald das Kind die Diarrhoe überwunden hatte und wieder aufrecht gehalten wurde.

Pterygium colli congenitum ist eine recht seltene Missbildung. In der Literatur werden nur einige Fälle erwähnt. Diese Missbildung gehört zu derselben Gruppe wie Pterygium axillae, P. cubiti, P. digiti, P. popliteae, die alle ebenfalls

Seltenheiten sind. Seitdem KOBYLINSKI i. J. 1883 zum ersten Mal *Pterygium colli congenitum* bei einem an Tuberkulose leidenden jungen Manne beschrieb, sind nur wenige Fälle in der medizinischen Literatur vorgelegt worden.

Sehr ungewöhnlich ist auch die *Elephantiasis congenita lymphangiectodes*.

Über gleichzeitiges Auftreten dieser beiden Krankheiten bei demselben Individuum weiss die Literatur nur in zwei Fällen (FUNKE und ULLRICH) zu berichten.

Wenn zwei derartige Seltenheiten bei einem Individuum vorkommen, wird man unmittelbar auf den Gedanken geführt, dass die Entstehungsweisen dieser Krankheiten irgendwie gemeinsam oder wenigstens miteinander verwandt sein müssen. Betrachtet man die im Zusammenhang mit verschiedenen *Pterygium*-formen vorkommenden Missbildungen, so zeigt es sich, dass man gleichzeitig ganz bestimmte Anomalietyphen vor sich sieht. ULLRICH hat eine Tabelle zusammengestellt, welche solche zusammenfallende Erscheinungen wiedergibt. Nach jener Tabelle findet man im Zusammenhang mit *Pterygium* Innervationsstörungen, Muskeldefekte, Hypoplasie der Brustwarzen, Zwergwuchs des ganzen Individuums, Ohren- und Gaumenveränderungen, Nabelbrüche, Knochen-, Herz-, Lippen-, Nagel- u. a. Anomalien sowie auch Lymphgefässödem (*Elephantiasis*). Ähnliche Abnormitäten erscheinen auch bei der Mongoloididiotie. Deshalb glaubt ULLRICH berechtigt zu sein, dem beschriebenen Fall von *Pterygium et Elephantiasis* eine der Mongoloididiotie verwandte Entstehung zuzuschreiben. Da in beiden Krankheiten zahlreiche Entwicklungsfehler und -hemmungen in mehreren Organen auftreten, ist nach ULLRICH die Erklärung naheliegend, dass beim Entwicklungsbeginn des Individuums im Anfang der Embryonalzeit gewisse subtile Entwicklungsvorgänge aus äusseren oder inneren Ursachen gestört werden, schon ehe die Organe sich differenziert haben. Dann ist sogar eine kleine Störung imstande, mancherlei Folgen zu verursachen, deren Zusammengehörigkeit später vielleicht schwer nachzuweisen ist.

ULLRICH'S Erklärung trifft ohne Zweifel das Richtige. In

meinem Fall lassen sich ausser den Pterygium- und Elephantiasisanomalien noch andere kleine Anomalien beobachten, wie Missbildung des Ohres und Verschiebung der Haargrenze. Dagegen ist keine Verzögerung der geistigen Entwicklung des Kindes festzustellen. Die gewöhnlichsten Nebenanomalien der Mongoloididiotie, wie schiefe Augenstellung, dicke Zunge und übermässige Biegsamkeit der Gelenke, fehlen ebenfalls. Mit Hilfe der ULLRICHSchen Erklärung findet man jedoch noch nicht den wahren, ursprünglichen Grund. Bei diesen Missbildungen, wo die Veränderungen in den peripherischen Teilen auftreten, hat man den Entwicklungsfehler auf Raummangel im Uterus zurückführen wollen. Zu diesen Formen hat man namentlich die Elephantiasisfälle gern gezählt. Aber dann müssten solche Missbildungen oft familiär, bei mehreren Kindern derselben Mutter auftreten. Mitteilungen über derartige Fälle findet man jedoch nur ganz ausnahmsweise (JOPSON). Die in meinem Falle vorkommenden gleichzeitigen Leber- und Milzveränderungen sprechen auch eher gegen eine solche Annahme.

Von aussen herkommende, die fetale Entwicklung störende Ursachen können auch allerhand Krankheiten der Mutter während der Schwangerschaft sein, deren Bedeutung bisher noch unerklärt ist. In meinem Fall war die Mutter in der ersten Zeit der Gravidität vollkommen gesund, also gerade damals, als ein störender Faktor in Betracht gekommen sein könnte.

Was für eine Rolle endlich die eigentlichen erblichen Eigenschaften spielen, ist unentschieden. Auf den Umstand, dass die Anamnese — wie auch in dem von mir beschriebenen Fall — auf keine erbliche Belastung hindeutet, kann kein grosses Gewicht gelegt werden. ORELS Zwillingsforschungen beweisen unleugbar die Bedeutung erblicher Faktoren für die Entstehung der Mongoloididiotie. Es ist nicht leicht, entsprechende Untersuchungen über seltene Anomalien auszuführen, sodass die Rolle der Erblichkeit auf diesem Wege wohl schwerlich festgestellt werden kann. Wenn wir aber, wie ULLRICH, die Ansicht vertreten, dass diese Anomalien ihrer

Entstehung nach der Mongoloiddidiotie nahe verwandt sind, so lässt sich auch die Bedeutung der Erbllichkeit wenigstens nicht ganz in Abrede stellen.

Literaturverzeichnis.

BUSSIERÉ: nach DE BRUIN. — DE BRUIN: Pterygium colli congenitum, *Am. journ. of dis. of childr.* 36, 1928, S. 333. — ELTERICH: Congenital elephantiasis. *Am. journ. of dis. of childr.* 29, 1925, S. 59. — ESMARCH und KULENKAMPFF: nach HEUSLER. — FRAWLEY: Congenital Webbing. *Am. journ. of dis. of childr.* 29, 1925, S. 799. — FUNKE: Pterygium colli. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurg.* 63, 1902, S. 162. — HEUSLER: Über Elephantiasis congenita hereditaria. *Zentralbl. f. Gyn.* 49, 1925, S. 1962. — JOPSON: Two cases of congenital elephantiasis. *Arch. pediatr.* 15. Nach ELTERICH. — KOBYLINSKI: nach DE BRUIN. — OREL: Zur Ätiologie des Mongolismus. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 42, 1926, S. 440. — ULLRICH: Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 49, 1930, S. 271.

Nyutkomna böcker:

WILLIAM F. PETERSEN. The Patient and the Weather. Vol. I, 1935; Vol. II, 1934. Edwards Bros., Publishers. Ann Arbor, Mich.

G. L. BAYLEY BUSTAMANTE. Morbilidad y mortalidad en la edad pre-escolar. Aniceto Lopez, Buenos Aires.

M. PÉHU. — G. MOURIQUAND. — J. FROMENT. — P. MAZEL. — A. FEYEU. — A. JOUYE. — A. MESTRALLET. — R. P. JACQUET. — R. BIOT. Médecine et éducation, Deuxième Série. Groupe Lyonnais d'études médicales philosophiques et biologiques. Librairie Lavandier, 5, rue Victor Hugo, Lyon.

ROBERT DEBRÉ. Traitement et Prophylaxie de la Diphtérie. Les Thérapeutiques Nouvelles, Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1935.

MARIE-THÉRÈSE COMBY. Syndromes Encéphalitiques au cours des Maladies Infectieuses de l'Enfance (Encéphalites aiguës). Mason et Cie, Éditeurs, Paris, 1935.

Meddelanden.

4:de internationella barnläkarekongressen, som ursprungligen var avsedd att hållas i Rom april 1936, har uppskjutits och förmodas i stället komma att hållas i september 1936.

Association française de pédiatrie håller sin 9:de kongress i Bordeaux den 28—30 Maj 1936. President-Docteur CH. ROCAZ.

Diskussionsämnen:

- 1) L'Aerodynie infantile,
- 2) Insulinothérapie chez l'enfant,
- 3) Déformations dystrophiques du thorax.

Även icke franska läkare, som äro medlemmar av organiserade barnläkaresällskap, äro välkomna till denna kongress. Kongressavgift för läkare 100; — franska francs, för honom åtföljande anhörig 50; — francs. Närmare upplysningar kunna erhållas av kongressens generalsekreterare Dr. BOISSERIE-LACROIX, 27 bis, Cours Xavier Arnozan, Bordeaux.

FROM THE CHILDREN'S DEPARTMENT OF THE SUNDBY HOSPITAL,
COPENHAGEN. SENIOR PHYSICIAN: DR. C. FRIDERICHSEN.

Quantitative Investigations of the Resorption of A vitamin in a Case of Coeliakie¹.

Studies of Hypovitaminosis-A. I.

By

C. FRIDERICHSEN.

The methods which have hitherto been utilized in studying the effect of A vitamin and in measuring the degree of strength of A vitamin, are the biological, the colorimetric and the spectroscopic methods.

None of these methods has proved to be directly applicable in the clinic.

On the basis of the fact that hemeralopia may be brought about by the lack of A vitamin from the diet, and that this affection can be cured if the patient receives A vitamin, C. EDMUND, HELGA FRANDSEN and others have measured the degree of hemeralopia with the help of the method devised by C. EDMUND & ULRICH MØLLER. In a large material comprising, amongst other patients, school children of from 6 to 15 years of age, H. FRANDSEN detected that the reduction of the power of distinction due to A-insufficient diet, is a more frequent phenomenon than was previously assumed.

However, for the examination of the A vitamin balance of small children that method cannot be applied, because it bases on the patients' subjective information. This question

¹ Paper read in an abbreviated form at the Meeting of the Danish and Southern Swedish Pediatric Societies, September 15th, 1935.

certainly involves various problems of interest for early infancy, because xerophthalmia, which is due to the entire lack of A vitamin from the diet, is just witnessed in that age-class. Therefore, it was necessary to devise a method of measuring the degree of hemeralopia, which would render the patient's subjective information superfluous.

The present report is a mere preliminary one of a greater series of investigations, which will be published later (Am. J. Dis. Children). These investigations, which only comprise children during the first two years of life, were carried out in order to determine the oscillations in the A vitamin depot of the organism of the living child with the help of a method, which was worked out together with the ophthalmologist of the department, Dr. C. EDMUND. This method, the details of which will be described in a subsequent work, tends to show the faintest light irritament that is able to provoke an oculomotoric reflex. The magnitude of the required irritament has proved to be fairly constant in normal infants. Moreover, it has proved to depend of the child's power of adaptation. In children who are not adapted to darkness a stronger light irritament is required to provoke ocular reflexes than in children adapted to darkness. By measuring the magnitude of the light irritament required in children who have all had the opportunity of adapting themselves to darkness, it should be possible to obtain an idea of the presence or absence of hemeralopia, i. e., whether the child's adaptation is normal or not. In that manner we find some figures, for instance 6.00, which is the figure most frequently found in normal infants, - - - - 5.75, 5.50, 5.25, 5.00, etc., if the child has increasing degrees of hemeralopia.

That a child has the figure 6.00 means that, under quite definite experimental conditions, it can perceive the light from a particular light source, if the intensity of this source is diminished $1,000,000 = 10^6$ times. The value 5.00 means that the child is only able to see the light if it is somewhat stronger, namely, when it is decreased $100,000 = 10^5$ times, 4.00 means that the child is only able to see the light when

it is still stronger, i. e., decreased $10,000 = 10^4$ times only, and so on. Thus, between the figures 6.00 and 5.00 there is a difference of intensity of light of 1,000.

In the investigation described in the following the detected values are noted on the ordinate-axis of a coordinate system.

The result derived from about 100 clinical normal experiments shows that, if the dark vision of children during the first year of life is tested with this method, the smallest value we have been able to find in normal infants is 6.00. Values of 5.50 and below must be considered absolutely pathological, 5.75 is suspect already.

Deviations from this rule were found, partly primarily without any demonstrable direct dietetic cause, and partly secondarily on account of a diet poor in A vitamin.

The eye examinations have enabled us to detect numerical deviations, so that it has been possible to distinguish between different stages of latent A avitaminosis. Thus, this technique rendered it possible to recognize, partly, whether there was a question of slight or severe A avitaminosis and, partly, whether children suffering from latent A avitaminosis were able to resorb the administered A vitamin or not.

The following case report tends to illustrate this.

Case book 579/34. B. L. A., female, born in May, 1933.

Seven months old, she was admitted to hospital (December 1933) for infantile atrophy. Dismissal in November 1934.

The parents are workpeople in bad economical circumstances. The child was born at full term.

B. V. 3300. The child was given suck for $1\frac{1}{2}$ month, afterwards a mixture of milk and, recently, banana also. During the last two months before admission she would not thrive, eating very little, suffering from vomiting now and again. Stools shall have been normal, however.

Status on admission: A small, pale, feeble child, crying with a very feeble voice. She weighs 5,500 gr. (normal weight 7,000 gr.) and measures 63 cm. (normal length 65 cm.). She starts easily, presenting laryngospasm. Trousseau and Chwostek are negative. The abdomen is flaccid, not distended. Mantoux and W. R. negative. Hg. 79 % (corr. Sahli). The urine is normal. On account of frequent mucous fecal discharges she receives a

mixture of buttermilk to begin with, but as her condition does not improve and her weight remains unaltered, she receives protein milk (FINKELSTEIN); at the same time, as the application of Ultranol (D vitamin) did not agree with her for more than a couple of days, she was treated with light for her tetany and rachitis. During the diet of milk mixed with protein milk her condition improved in the course of the following months. Her stools became normal and she increased in weight, but the whole picture changed when she, in March 1934, incurred acute rhinopharyngitis with high temperature. Despite various diets consisting of buttermilk, milk with admixture of glaire, bananas, apples, skimmilk pottage and soups, the fecal discharges become more and more voluminous, fatty, mucous, malodorous. The abdomen becomes large and distended. The condition gradually acquires the character of intestinal infantilism.

In Juli 1934, when she was 14 months old, her weight amounted to 6.5 kg. (She had gained 1 kg. in the course of 7 months), she measured 67.5 cm., the circumference of the head was 43.5 cm., that of the chest 42 cm and of the abdomen 47 cm. She is very slack, greyish-pale, she can sit up but not stand. Her abdomen is large, distended, pendulous when she is lifted up. Tonus is slack and turgor bad.

In order to verify the diagnosis of »coeliakie» the blood-sugar is tested by administering 2 gr. glucose per kg. body weight.

Fig. II shows the characteristic low type which, by HESS-THAYSEN and E. SVENSGAARD, was pointed out as a diagnosticum of this disease. The curves were plotted on the 1/VII-34, 1/X-34, when her condition had improved, and 12/IX-35, a twelvemonth after the patient's dismissal and recovery. There is no sign of rachitis or spasmophilia. Serum calcium 11.8 mg. %. EWALD'S test-meal: Congo 5, phenolphthalein 19. pH = 3.0.

In the beginning of July an examination of the light-sense was carried out (Fig. 1). A considerable reduction was detected, namely 5.00 instead of the normal value which is 6.00. Thus, there is an insufficiency for which a latent A avitaminosis probably is responsible. Therefore, the diet of the child now

consists of skim-milk pottage (containing 1 % of fat) besides mashed carrots, spinach and banana.

The eye examination performed a fortnight afterwards revealed no improvement. In the beginning of August the patient incurs a severe relapse with large, fatty fecal discharges. The previous diet is discontinued and, after a brief spell of

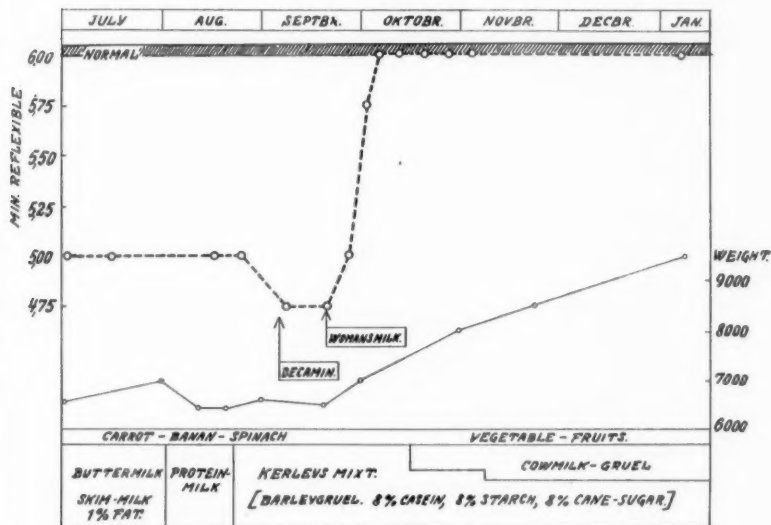


FIG. I.

B. A. g. 13 MONTHS.

Fig. I.

inanition, the child receives a diet of protein milk with 2 % of groat.

14/VIII: The eye examination still reveals the low value of 5.00. As the diet of milk with protein milk does not bring about any improvement of the fecal discharges, a new diet is instituted consisting of KERLEY'S mixture of 8 % casein, 8 % barley-grit and 8 % cane sugar, besides which the child receives mashed carrots, banana, raw grated apples (Aplona). The result of this diet is a reduction of the stools to one or two discharged a day, which still are large, amounting to between

100 and 200 gr., but of firm consistence, and neither irritating nor fatty saponaceous. However, the child's weight of 6.5 kg. remains unaltered.

25/VIII: Despite the diet of carrots and spinach the eye examination reveals the same low value of 5.00.

7/IX: The latent avitaminosis has increased, for the

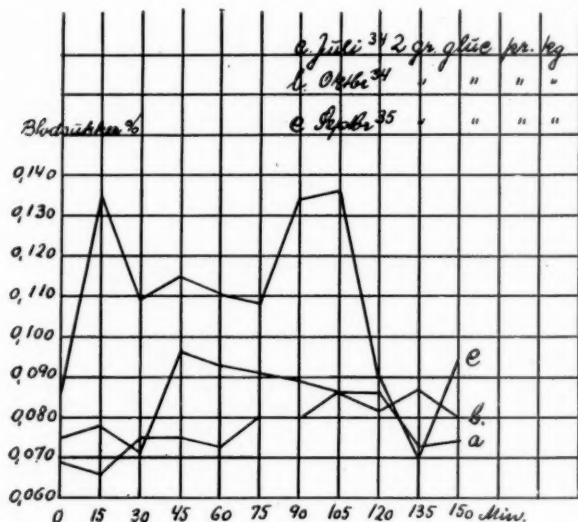


Fig. II. Curve of blood-sugar test.

eye examination now reveals a value of 4.75 only. The child is dull, reacting slowly when spoken to, being very slack.

At that moment her *skin* is exceedingly dry and scaly, slightly itching, to begin with in the face, on the nape and scalp only, spreading subsequently to the trunk, however. The skin is yellowish pale and rough, and peculiar yellowish-brown pigmentations begin to appear on the cheeks, the nape and shoulders. The hair is slack and lustreless. No icterus. Plasma index (Meulengracht) = 5.

7/IX: The patient receives 20 drops of Decamin (= hali-

but liver oil) $2 \times$ per os (= 11,000 international units of A vitamin) and mashed carrots.

18/IX: The eye examination reveals no change in the low value (4.75). Although the administration of A vitamins has not influenced the avitaminosis, there are no signs of xerosis or corneal affection. Weight 6.5 kg. As the condition of the child now assumes a threatening character, she receives (21/IX) 50 gr. mother's milk besides Kerley's mixture and soup; next day she receives 200 gr. mother's milk and the following day 2×250 gr. mother's milk.

25/IX: After but three days' administration of mother's milk the eye examination reveals a value of 5.00. The fecal discharge has not exacerbated.

28/IX: The value of the eye test amounts to 5.25 and the child has gained 100 gr. in weight (6.600).

2/X: The eye test value is almost normal, namely 5.75, and the weight has risen to 7.0 kg. The general condition of the patient has completely changed, she has become much livelier, sits up in bed, and takes an interest in her surroundings. Simultaneously with the improvement of her dark vision, she has become more cheerful, talkative, her eyes are more expressive, her voice clearer. The eczema has disappeared from her face, her previously rough skin has become soft and smooth, her hair more lustrous. The stools are knotty, somewhat mucous, still very large, but homogenous and dark; there is no sign of fatty saponaceous affection.

5/X: The eye test value is normal, amounting to from 6.00 to 6.25, and she has gained 100 gr. in weight (7.1 kg.). Besides Kerley's mixture she now receives 2 bananas, 100 gr. mashed carrots and 400 gr. mother's milk a day, i. e. 150 calories per kg. The fecal discharges are fairly normal, without diarrhea.

Thus, in the course of a fortnight the latent A avitaminosis has yielded entirely to the daily administration of 500 gr. mother's milk.

14/X: The improvement is in constant progress, the patient is cheerful and smiling, trying to stand up, as she is much

firmer. The previous characteristic cutis laxa has disappeared, nor are there any pigmentations and eczema left either in the face or on the trunk. Her skin is soft, without scales, only a slight hyperkeratosis still persists on the two plantae.

During the last 17 days she has gained 1 kg. in weight. The teeth are now $\frac{1}{4}$, the eruption of the last incisors has recently taken place.

The subsequent eye examinations performed 19/X, 26/X, and 2/XI, all yielded normal values.

14/X: The mother's milk is now replaced by groats pottage. This diet has brought about a change in the fecal discharges, which periodically are somewhat less firm.

23/XI: Now the patient is able to stand up in bed, she is pale but lively, plays, attempting to speak. The skin of the plantae still presents keratotic changes. The abdomen is large, though soft and less pendulous when the child is lifted up. The circumference of the head is 44.5 cm., of the chest 42 cm. and the umbilical circumference 44 cm. She is now 70.5 cm. long and weighs 8.5 kg. The fecal discharges continue to be very large though homogenous and with an acid smell.

25/XI: She is dismissed.

7/I-35: Circumference of the head: 44.5 cm., of the chest 46 cm., of the abdomen 74.5 cm. Stature 74.5 cm. Weight 9.5 kg.

21/I-35: The improvement persists, psychically the child is quite changed, she begins to walk. Fecal discharges large and firm. The hyperkeratosis of the plantae has disappeared, skin and hair being normal everywhere. Her diet still consists of Kerley's mixture, 800 gr. altogether a day, besides about 100 gr. mashed carrots and potatoes, about 75 gr., 3×15 gr. carrot juice, 3 bananas, and 500 gr. groats pottage. Subsequently this diet is supplemented with eggs, minced meat, and gradually replaced by ordinary children's diet, as Kerley's mixture is discontinued.

Discussion.

Thus, we have to deal with a case of coeliakie in a one year old child in whom special eye examinations, which were carried out repeatedly, revealed a fairly severe, latent A avitaminosis persisting for a prolonged period though without attaining so high a degree as to give rise to xerosis.

The suspicion at once arises *that there is a question of inefficiency of resorption*, because repeated attempts at improving the light sense of the patient by means of a diet consisting of mashed carrots and spinach rich in carotin, or protein milk containing 2.5 % of fat, were unsuccessful. As a further reduction of the light sense was detected after the lapse of ten weeks, the patient received Decamin for 12 days in daily doses of about 11,000 international units of A vitamin though without producing the desired effect.

In a subsequent work we (C. FRIDERICHSEN & C. EDMUND: Am. J. Dis. Children) shall demonstrate the amazing rapidity with which the patients generally resorb the ingested A vitamin and present manifestations of its effect. In order to illustrate this I shall merely show a single normal resorption curve (Fig. III) representing the effect of a dose of Decamin containing 2000 international units of A vitamin. A similar rate of resorption is witnessed after administration of similar doses of cod liver oil and after the vegetable product Spinatin in doses containing 100 (one hundred) international units of A vitamin.

Fig. III shows that the value detected by the eye examination 20 minutes after administration of A vitamin has improved considerably and, after the lapse of 25 or 30 minutes, has returned to its normal height of 6.00. For 5 or 6 days subsequent to the administration of this single dose of A vitamin the reaction of the eye continues to be normal. Subsequently, according as the A vitamin depot is diminished, the reaction of the eye decreases also. This child has for a

longer period prior to the experiment received a diet poor in A vitamin without any addition of carrot and spinach.

The mentioned child suffering from coeliakie in opposition to the quoted resorption experiments neither presented any change in the eye reaction nor in its psychic reaction during the time it received Decamin. On the other hand the picture

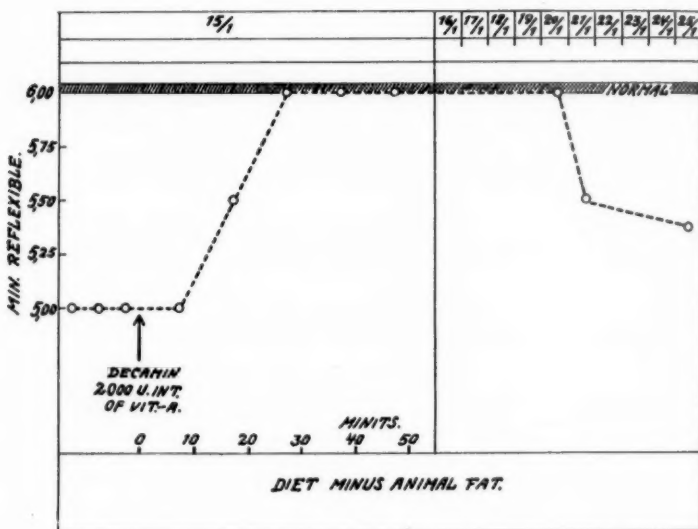


Fig. III.

changed instantaneously as Decamin was replaced by mother's milk, for the sickly, almost moribund condition of the child vanished as if by magic. Her dull and languid expression gave way to smiles, she chattered gaily and sat up in bed.

Besides this marked and rapid change in the psychic condition of the child, an equally rapid change of the characteristic skin phenomena was witnessed: The previously dry and rough skin became soft and smooth; the greyish-pale and slightly yellowish complexion became normal, the yellowish-brown pigmentations in the face and on the trunk gradually disappeared in the course of about a fortnight. The hair, which

had become dry and coarse, recovered its former lustre and natural curliness.

According to the reports, which have chiefly come from the east (GORDON, MITCHELL, OWEN & H. LOEWENTHAL), it is natural to put these skin phenomena into causal relation with the inefficient resorption of A vitamin which was revealed by the eye examination. SWEET' and K'ANG' in their studies of A avitaminosis in the Chinese emphasize that the skin presents a series of anomalies, which are more or less characteristic for the absence of A vitamin. The phenomenon most frequently witnessed is the driness, which is due to a reduction of the function of the epithelium of the sebaceous and sudoriparous glands. PILLAT mentions the peculiar greyish-pale complexion which, in advanced instances, becomes yellowish. It shall chiefly be located to the temples, the fore-arms and the upper part of the chest and is attributed to an increase of the pigment in the basal cell layers of the epidermis. The most specific cutaneous symptoms were described by FRAZIER & HU and, later, by LOEWENTHAL. They vary between slight roughness and a papulous hyperkeratotic affection around the hair-follicles. The place of predilection of this follicular hyperkeratosis is above the extensor groups of the lower extremities and across the shoulders. In the majority of cases it appears before the eye symptoms, and the keratoses yield less rapidly to treatment than the hemeralopia and xerosis. The different authors have likewise described changes in the nails and the hair. The hair becomes dry, coarse and brittle. E. SVENSGAARD in a few of his patients has witnessed pigmentations resembling those which our patient presented.

Thus, it is evident that a series of the slight changes in the hair and skin of our patient witnessed during the period where she could not resorb the administered A vitamin, resemble the changes in the epithelium of the skin, which were observed in adult Chinese and East-Africans suffering from hemeralopia and xerophthalmia.

The most persistent symptom observed in our patient was the hyperkeratosis of the plantae, a phenomenon of particularly

frequent occurrence in small children as compared with adults who go barelegged. However, this symptom likewise disappeared when our patient was able to resorb the A vitamin after the lapse of two months.

All these symptoms tend to suggest that the epithelial layers of the skin have undergone changes during the period in which the examinations of the irritability of the eye to reflexes revealed that the child was unable to resorb the administered A vitamin. On the other hand, there were no signs of cutaneous infection. HELEN M. M. MACHAY according to the results derived from a series of experiments carried out with children who received a diet either rich or poor in A vitamin, emphasizes that the effect of slight A avitaminosis manifests itself by a reduction of the resistance of the skin against infections, whence there appear excoriated areas on the buttock, intertrigo, and weeping eczema.

That such cutaneous infections were not observed in our patient must be attributed to the circumstance that she was under the usual hospital hygiene. Pyodermia, furunculosis, ulcerations and impetigo, which were already demonstrated by C. E. BLOCH as being characteristic for manifest insufficiency of A vitamin, do not appear before the epithelium has for some time been affected and, thus, lost its resistance against infections. Therefore, it is natural that a child nursed in the hospital merely presents signs of an epithelial affection but not of secondary infections due to lack of hygiene. An increase of the discharge of epithelial cells in the urine, to which SPENCE has drawn attention as being an early symptom of A avitaminosis, was not detected in our case. —

As early as in 1909 HEUBNER suggested to treat these cases with mother's milk. One of his children from the 5th to the 7th year of its life received nothing but mother's milk; according to his report this diet was the «narrow bridge that led across and away from the bottomless gulf of prostration». LICHTENSTEIN reports two instances in which mother's milk saved the lives of the patients. However, both HEUBNER,

LICHTENSTEIN, C. E. BLOCH and others, report cases in which mother's milk did not help.

Nevertheless the present investigation has thrown light upon a characteristic of woman's milk which has not previously been quite clear.

It is evident that the A vitamin contained in mother's milk has a form which renders its resorption possible, whereas the A vitamins contained in cow's milk, in carrots, spinach, and in the administered Decamin, partly pass through the organism without being resorbed.

This inefficiency of resorption must certainly be brought into causal relationship with one or other functional disturbance of the liver. Already in 1924 BLEGVAD detected xerophthalmia in a patient affected with pancreas cancer accompanied by occlusion of the biliary ducts, whose xerosis yielded to subcutaneous injection of concentrated cod liver oil. In the same year C. E. BLOCH moreover detected xerophthalmia in a child with congenital liver cirrhosis and in another child with protracted congenital icterus. In the latter patient the xerosis disappeared at the same time as the icterus. Similar instances were in the same year reported by RICHARD WAGNER in Vienna. However, C. E. BLOCH has not observed any effect with regard to the clinical development after parenteral administration of A vitamin (Leomin) in three children affected with coeliakie, which seems to be in opposition to our findings. But this may be due to the circumstance that Leomin has proved to be a very inconstant preparation which rapidly loses its content of A vitamin.

There are several circumstances which tend to suggest that it is not any affection of the liver parenchyma which prevents the resorption of A vitamin, although in several cases of acute epidemic hepatitis met with in somewhat older children, we have not detected any hemeralopia.

In an experimental study F. LASCH in 1935 demonstrates that the content of A vitamin in the liver of rats and Guinea-pigs does not undergo any change in case of phosphor poisoning with a lethal course. This author further detected

that A vitamin after parenteral administration is deposited even in the most severely changed phosphor liver, just as in normal animals. LASCH is of opinion that this must be due to the circumstance that the A vitamin metabolism, which takes place in the reticulo-endothelial system (the Kupffer cells), is not impaired even if the cells of the liver parenchyma are injured.

Therefore, it is possible that we must look for one of the causes of the peculiar morbid picture of »coeliakie» in the function of these cells.

In case of coeliakie the depots of A vitamin are reduced, because the patients cannot resorb the A vitamin contained in ordinary diet, whereas the resorption of the A factor contained in woman's milk is not disturbed.

On the basis of the present investigation the following line of direction with regard to the future therapy may be suggested: To begin with the diet of the patient should for some time consist of Kerley's mixture rich in protein and amyl until the fecal discharges have become firm and the loss of weight has discontinued; subsequently, mother's milk should be added to this diet in quantities, which the patient can digest without incurring diarrhea.

Summary.

1. By means of a special examination of the eye (measuring of the minimum reflexible) performed within the first year of life we can obtain a quantitative expression for the degree of A hypovitaminosis.
2. In an instance of coeliakia a fairly severe A hypovitaminosis was revealed by this method.
3. The A vitamin contained in sweet-milk, mashed carrots, spinach, and in a concentrated A vitamin preparation (Decamin) was not resorbed. On the other hand, after administration of mother's milk the reflex irritability of the eye against light was rapidly restored to the normal value.
4. During the hypovitaminotic stage characteristic changes

of skin and hair were witnessed: yellowish-pale complexion, driness, formation of scales, pigmentations, keratoses on the planate, the hair becoming brittle and lustreless. These phenomena disappeared as soon as the eye examination revealed normal values.

5. The reduction of the resorption of A vitamin witnessed in case of coeliakia tends to suggest that this disease is a manifestation of an affection in the reticulo-endothelial system.

Litteratur.

- BLEGVAD, OLAF. Ugeskr. f. Læger 51: 942, 1923. Acta ophthalm. I: 172, 1923. — BLOCH, C. E. Hygiene 19: 283, 1921. Am. J. Dis. Childr. 27: 139, 1924, 28: 659, 1924. — BUSSON, ANDRÉ. Le métabolisme et le rôle du facteur de croissance ou facteur «A» dans l'espèce animale et dans l'espèce humaine. Paris 1933. — DEBRÉ, R. & BUSSON, A. Revue franc. de pédiatrie 10: 413, 1934. — EDMUND, C. Acta ophthalm. II: 225, 1924. — EDMUND, C. & MOILLER, ULRICH. Arch. Ophth. 54: 531, 1925. — FRANDSEN, H. Hemeralopia as an early criterion of A-avitaminosis. Disp. Copenhagen 1935. — FRAZIER, C. W. & HU, C. Archiv. int. med. 48: 507, 1931. — GORDON, H. L. East African M. Nairobi 10: 85, 1933. — HEUBNER. Jahrb. f. Kinderheilk. 70: 667, 1909. — KERLEY, C. G. Am. J. Dis. Childr. 36: 707, 1928. — LASCH, F. Klin. Wochenschr. 30: 1070, 1935. — LICHTENSTEIN, A. Acta paediatr. 1: 110, 1921. — LOEWENTHAL, L. J. A. Arch. Dermat. & Syph. 28700, 1933. — MACKAY, HELEN M. M. Arch. Dis. Childhood, 11: 133, 1934. — MITCHELL, J. P., OWEN, H. B. & LOEWENTHAL, L. J. A. East African med. J. Nairobi 10: 38, 1933. — PILLAT, A. China M. J. 43: 907, 1929. Nat. J. China 15: 614, 1929. — SPENCE, J. C. Arch. Dis. Childhood 6: 17, 1931. — SVENSGAARD, E., Bloodsugar in normal and sick children, with special reference to coeliac Disease. Disp. Copenhagen 1931. — SWEET, L. K. & K'ANG, H. J. Am. J. Dis. childr. 50: 699, 1935. — THAYSEN, TH. E. HESS. Acta med. scand. 64: 292, 1926. Verh. d. deutschen Kongres f. inn. Med. Wiesbaden XI Kongr.: 238, 1928. Hospitals-tidende 72: 249, 1929. — WAGNER, R. Wien. med. Wochenschr. 74, 1924.

FROM THE PATHOLOGICAL-ANATOMICAL INSTITUTE OF THE VETERINARY COLLEGE, IN STOCKHOLM. CHIEF: PROFESSOR A. HJÄRRE, V. M. D., AND THE HISTO-PATHOLOGICAL LABORATORY OF THE DENTAL COLLEGE, IN STOCKHOLM, CHIEF: DR. G. WESTIN, DOCENT.

Experimental Researches into the Influence of Freezing on the C-vitamin Content of Orange Juice and Milk.

By

KAARE LILLENGEN.

While the importance of heating for vitamin C has been the subject for thorough researches, the question concerning the effect of freezing has had little attention paid to it. This is of course due to the circumstance that our foods rich in C-vitamin are far more often subjected to heating than to freezing in their preparation and preservation.

The literature does not seem to possess any other contribution towards a knowledge of the effect of freezing upon orange juice and milk or other foodstuffs than a study by SALECK, who has carried out some researches into the C-vitamin content in unskimmed winter cow's milk after three days' freezing (the milk was chilled down in a freezing mixture of salt and ice and was kept in a refrigerator - temperature not stated). He compared the frozen milk with fresh milk and arrived at the following result: In order to protect guinea-pigs against scurvy there is required a daily supply of fresh milk equivalent to 10—15 % of the weight of the body, and of milk frozen for three days somewhat over 15 % of the weight of the body. The freezing thus brought about a comparatively trifling but yet distinct decrease in the C-vitamin content. The methods of research employed by SALECK (clinical symptoms, weight curves, x-ray pictures, rough anatomical finds and histological changes at the epiphyseal limits)

do not, however, in my opinion permit of a very precise comparison between the C-vitamin content in fresh and frozen milk. A careful and thorough comparison in this respect seemed to me to be of interest, particularly for Nordic conditions and circumstances. In the ensuing I shall render an account of an experimental research into the effect of severe and prolonged freezing upon the C-vitamin content in raw orange juice and raw milk.

Method of Investigation.

The investigation has been carried out on guinea-pigs. The C-vitamin content has been determined according to HÖJER and WESTIN's methods, the minutest variations in the C-vitamin content of a substance being capable of being read in the typical and easily comprehensible dental changes in guinea-pig scurvy. Furthermore, I have in the research and comparison of my special cases had very good assistance from the characteristic osseous changes in the lower jaws.

In order that the guinea-pigs were to be free from scurvy at the beginning of the tests they were fed during 10 days 10 cub. cm. of orange juice per day. The investigation was then carried through in two experimental series. By one — the prophylactic one — I wanted to make sure whether there might be any difference between the antiscorbutic effect in the fresh or frozen orange juice and milk, as the case may be. By the other — the curative one — I wanted to determine the possible difference in the antiscorbutic or healing effect. Unfortunately, several deaths occurred in the prophylactic group (pseudo tbc, aspiratory pneumonia) so that it became useless for a correct judgment. I have therefore in the publication of my results altogether omitted that part of the test. In the curative group which, apart from one animal, could be carried out according to a plan that had been drawn up, I brought about in guinea-pigs with about 200 grammes weight a 22 days scurvy by the below-mentioned basal diet, slightly modified according to SHERMAN-GÖTHLIN:

50 parts of crushed oats, 20 parts of wheat bran, 15 parts of powdered skim-milk (autoclaved for 2 hours at 110° C), 5 parts of unsalted butter (+ 1 drop of Haliverol every third day), 3.5 parts of dry yeast (medicinal yeast Leo), 1 part of sodium chloride, 0.5 part of McCollum's physiological salt mixture, and water ad libidum.

After that there followed 4—8—12 days curing of the scurvy by an addition of 5 cub. cm. fresh or frozen orange juice, as the case may be, or 40 cub. cm. fresh or frozen milk, everything per animal and day. Negative controls, i. e. guinea-pigs which were only given a basal diet, were destroyed after 22—26—30 days. The orange juice and milk were fed extremely carefully with a graduated pipette. The orange juice was administered in the morning and the milk was distributed over morning, noon and evening at the rate of 15, 10 and 15 cub. cm.

The fresh orange juice (strained pressed juice) and the fresh unskimmed winter milk (in the month of April, 1935) from a farm near Stockholm were stored in 300 cub. cm. paraffined cardboard containers and were chilled rapidly to —30° C. The samples were kept at the same temperature in a refrigerating chamber until the day they were to be used, i. e. 24 to 32 days in respect of the orange juice and 24 to 36 days for the milk. Orange juice of the same lot as the frozen was stored in well-filled and closed glass bottles in a refrigerating chamber (+ 4° C) until the day it was used. Throughout the test period fresh, unskimmed milk was daily supplied from the aforesaid farm in well-filled glass bottles. Orange juice and milk were thawed by placing the cardboard containers in hot water. When the thawing process had proceeded until there was only a small bit of ice left, the further thawing was continued in room-temperature.

The test animals were killed with ether, an immediate autopsy was made, and the lower jaws were fixed in 10 % formalin. The teeth were decalcified in 5 % trichloride acetic acid.

In order to get a complete survey of the entire dental

picture the teeth were sectioned according to WESTIN's method in the following manner (fig. 1):

Longitudinal serial sections through the coronal half of the incisor and transverse serial sections through the upper part of the apical third of the same tooth. Furthermore, longitudinal serial sections were made through the molars, with the exception of the rear one. The 5 μ thick sections were stained with EHRLICH's htx.-eosin and HANSEN's collagen colouring.

In the preparatory period used by me on diet free from C-vitamins, viz. 22 days, severe scorbutic dental and osseous

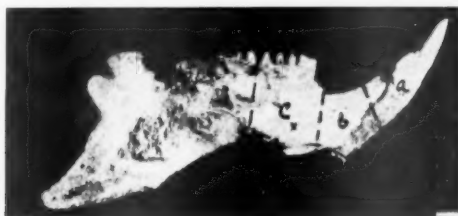


Fig. 1. Half lower jaw of guinea-pig showing WESTIN's position of section, *a* and *c* are longitudinally sectioned, *b* is cross-sectioned from both sides.

changes have time to develop. It is seen from the following description of the negative controls, that the dental changes almost reach the apex. As is well known, the curing of the dental scurvy takes place in a reverse way to the development of the scurvy, the healing in guinea-pigs beginning apically and proceeding gradually coronally. In the relatively brief healing periods selected by me (4—8—12 days) the complete healing has nevertheless in no case reached the coronal half of the tooth, and consequently the longitudinal serial sections through the coronal half of the incisor did not require to be used in the judgment. In order to decide how far healing had progressed in the different cases I made use of the longitudinal sections through the molars. In my special cases I have found it particularly suitable to compare the healing pictures in the cross-sections through the apical third

of the incisor. In all cases I have therefore laid this cross-section meticulously on the same spot, viz. immediately in front of the first molar, which strikes the upper part of the apical third of the incisor (fig. 1). I am certainly unable to determine from this cross-section how far healing has progressed, or how large a part of an earlier injury or damage has been repaired, but the nature and quality of the healing can be directly read in comparison from case to case of the

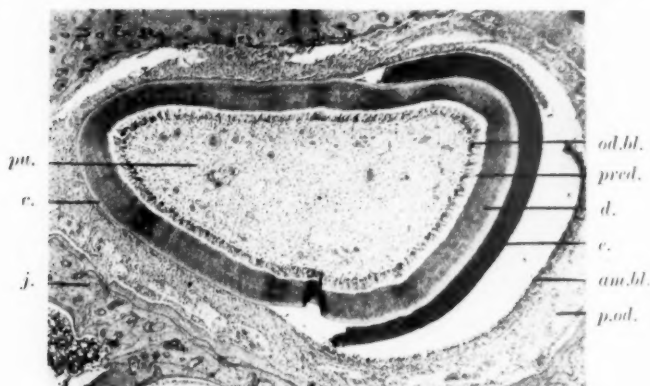


Fig. 2. Positive control animal. *pu.* = pulp, *od.bl.* = odontoblastema, *pred.* = predentin zone, *d.* = dentine layer, *c.* = enamel layer, *am.bl.* = ancho-blastema, *c.* = cement layer, *p.od.* = periodontium, *j.* = jaw-bone.

Fig. 2—12 show survey pictures of cross sections through the upper part of the apical third of the incisor (rear cross section of part *b*, see fig. 1. Staining: Ehrlich's haematoxylin-eosin.

structure of the pulp tissue, the quality of the new blastema, and the structure of the new dentine. A nice way for the comparison of the healing effect, both quantitatively and qualitatively, I have also found in the subperiosteal bone apposition in the lower jaw. As has been pointed out by WESTIN, the scorbutic dental and osseous changes are identical processes. The same as in the tooth, all new formation of hard tissue ceases finally in the case of absolute scurvy also in the bone. The last attempt of the degenerated odontoblastemata and osteoblastemata to form dentine and bone results only in

a degenerative, noncollagenous, amorphously calcified tissue which, on staining with haematoxylin, appears as narrow, hyperchromatic zones along the dentine or bone-wall, respectively. The same as in the healing of scurvy in the tooth a new blastema is differentiated which produces a new hard substance of constantly improved quality (pulp bone, pulp cement, osteo—cement—dentine, irregular dentine, dentine), there resurrects also in the bone a new blastema which produces a new layer of bone. Analogously with the condition in the tooth this healing bone is from the beginning of inferior quality, i.e. spongy, deficient in collagen and unevenly calcified, but as the healing progresses its quality improves constantly. In my cases I have made comparisons between the subperiosteal bone-apposition in the lower jaws in the area immediately below the roots of the molars.

Synopsis of Healing Attempts of 22-days Guinea-Pig Scurvy with fresh or frozen Orange Juice and Milk, respectively.

As is seen from the following table the trial series was carried out in conformity with the plan mapped out, apart from one guinea-pig (N:o 31) dying at the beginning of the trial period from aspiratory pneumonia. Through this I did not get any animal for 12-days healing with milk. It can be seen already from the weights quoted in the tables that there exists a healing or curative effect both in the fresh and frozen orange juice and milk, respectively. No other conclusions can be drawn from the weight curves in such a brief test as this. The same holds good also in respect of the clinical symptoms otherwise, and of the macroscopic sectional finds, for which reason I refrain from describing the same.

Histological Investigation of Teeth and Jaw-Bones.

Negative Controls.

Basal Diet for 22 days (guinea-pig N:o 32): The teeth show remarkably severe scorbutic changes. The pulp is atrophic and

the seat of serious hydropic degeneration which extends far down into the apical third (fig. 3 and 14). Only in a minor area at the very apex the pulp is somewhat better preserved.

The odontoblastema is destroyed down towards the covering fold and the formation of dentine has ceased. Along the thin, previously formed dentine wall there runs as a narrow, hyperchromatic line, the noncollagenous, amorphously calcified predentine zone. The Tomes' channels are greatly widened. At the molar roots all normal dental growth has ceased, and new

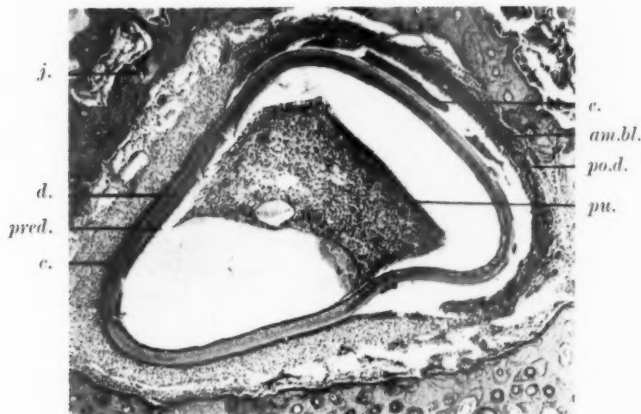


Fig. 3. Negative control animal, 22-days scurvy (guinea-pig N:o 32). The pulp (*pu.*) shows severe atrophy and hydropic degeneration. The odontoblastema is destroyed. The dark line along the inside of the narrow layer of dentine (*d.*) is the amorphously calcified, hyperchromatic predentine-zone (*pred.*). The jaw-bone (*j.*) shows signs of osteoporosis. *e.* = enamel layer, *am. bl.* = ameloblastema, *p. od.* = periodontium.

formation of only narrow, irregular streaks of noncollagenous, amorphously calcified hard substance takes place.

The jaw-bone displays some osteoporosis and ceased subperiosteal bone-apposition (fig. 3 and 14). Below the atrophic odontoblastema runs a narrow, hyperchromatic, amorphously calcified, noncollagenous zone.

Basal diet for 26 or 30 days, respectively (guinea-pigs N:o 17 and 21): Both show equally severe scorbutic dental and osseous changes as case number 32.

The occurrence of the severe scorbutic dental and osseous changes in the negative controls shows that the basal diet used must have been practically free from C-vitamin.

Healing of 22-days Scurvy through a daily Addition of 5 cub. cm. fresh or frozen Orange Juice, respectively, to the Basal Diet.

A: Fresh Orange Juice.

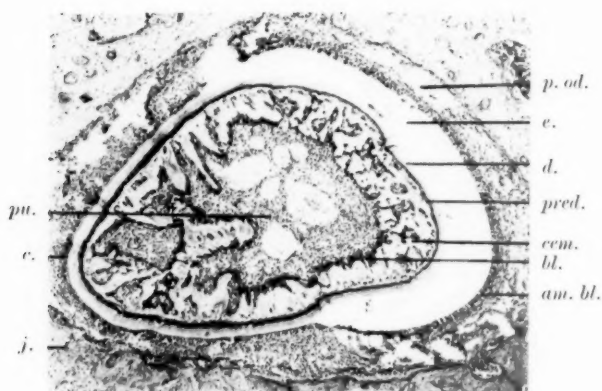


Fig. 4. 4-days healing of 22-days scurvy with 5 cub. cm. of fresh orange juice per day (guinea-pig No 28): Strong cell proliferation in the pulp (*pu.*). Differentiation of new blastema (*bl.*) which has formed a fairly broad but spongy and irregular layer of cementoid (*cm.*) tissue along the hyperchromatic, scorbutic dentine-line (the original predentine-zone (*pred.*)). *d.* = dentine layer, *e.* = enamel layer, *am. bl.* = ameloblastema, *c.* = cement layer, *p. od.* = periodontium, *j.* = jaw-bone.

1. 4-days healing (guinea-pig number 28).

Incisor (cross section apical third): The pulp is the seat of severe cell proliferation with new formation of a fairly broad layer of a cementoid tissue on the inside of the hyperchromatic, scorbutic line of the wall (fig. 4). The new hard tissue has a somewhat faint, uneven collagen content, harbours numerous major and minor pulp areas, and shows a very uneven border line towards the pulp with many digitate metastases or runners. On the inside of the cementoid layer there has developed a blastema consisting of strongly basophile, pear-shaped cells, which

nevertheless in some areas have a more protracted or oblong form and show quite a fine parallel grouping.

The Molars (longitudinal section): At the apex and some distance in the coronal direction the scorbutic injury or damage is healed in the apical third. The pulp has resumed its normal appearance and the new, well-organised odontoblastema produces a normal dentine. A little bit coronally around this area there is to be seen a similar healing picture as has been described for the incisor.

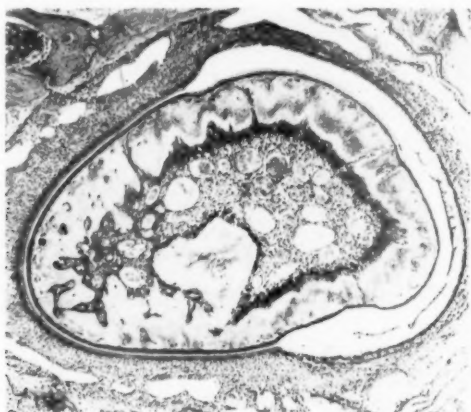


Fig. 5. 8-days healing of 22-days scurvy with 5 cub. cm. of fresh orange juice per day (guinea-pig No 27): The pulp and blastema show great improvement and approach partly very much their normal appearance. New formation of a broad and fairly homogeneous layer of cementoid and dentino-cementoid tissue. Healing best developed within the enamel-clad part of the tooth.

The Jaw-Bone: Intense subperiosteal cell proliferation with new formation of a broad layer of a very spongy, osseous tissue with plenty of cells and rather deficient in collagen on top of the hyperchromatic scorbutic wall zone.

2. 8-days healing (guinea-pig number 27):

Incisor (cross section of apical third): The pulp seems almost restored. In the periphery of the latter there proceeds a fairly strong cell proliferation. A layer consisting partly of cement, partly of cementodentine is newly formed, which is considerably broader, more consolidated and more prolific in collagen than in

the former case (fig. 5). Some cell islands are however also here enclosed in the new layer of hard tissue, especially in the area devoid of enamel. The demarcation against the pulp runs in curves. The cementodentine occurs only within the enamel-covered part of the tooth. Here the pulp-side half of the cementoid layer is plentifully permeated by broad, irregularly running Tomes' channels. Along the cementodentine a beautiful blastema is developed, consisting of trellised, mostly rather long, slender cells. In some areas the cell membrane can be clearly observed. An almost normal odontoblastema has thus here been redeveloped. But in the remaining part of the tooth the blastema is more poorly developed and consists of pear-shaped or oblong, clumsy cells.

The Molars (longitudinal section): Healing has progressed much farther than in case N:o 28. The healing-picture described for the incisor is found on the border to the healed area.

The Jaw-Bone: The subperiosteal bone apposition is a trifle weaker than in case N:o 28, but the newly formed bone is of a better quality, in that it is more compact and contains more collagen than in the aforesaid case.

B: Frozen Orange Juice.

1. 4-days healing (guinea-pig number 25).

Incisor (cross section of apical third): The pulp is the seat of intense activity of repair with a strong cell proliferation. Plenty of new development of a spongy osteocementoid tissue deficient in collagen, strongest peripherally along the scorbutic wall-line (fig. 6). Even centrally in the pulp there occur plenty of bone-islands. The newly formed blastema consists mainly of osteoblastomatous cell elements. The healing is thus in this case distinctly inferior to case N:o 28.

The Molars (longitudinal section): Healing has not progressed quite so far as in case N:o 28.

The Jaw-Bone: Intense subperiosteal formation of new cells with apposition of a very spongy layer of bone with plenty of cells and deficient in collagen, which is distinctly thinner and more spongy than in guinea-pig N:o 28.

2. 8-days healing (guinea-pig number 20).

Incisor (cross section apical third): The healing-picture is similar to that in case N:o 27. The new layer of hard tissue is, however, not quite so broad, the Tomes' channels seem to be somewhat more poorly developed, and the newly formed odonto-

blastemata are shorter, more clumsy than in N:o 27 (fig. 7). On the other hand there exists much better healing than in case 28.

The Molars (longitudinal section): Healing has not progressed quite so much as in case N:o 27, but distinctly farther than in N:o 28.

The Jaw-Bone: Distinctly feebler subperiosteal bone apposition than in case N:o 27. Otherwise the newly formed bone presents approximately the same appearance.

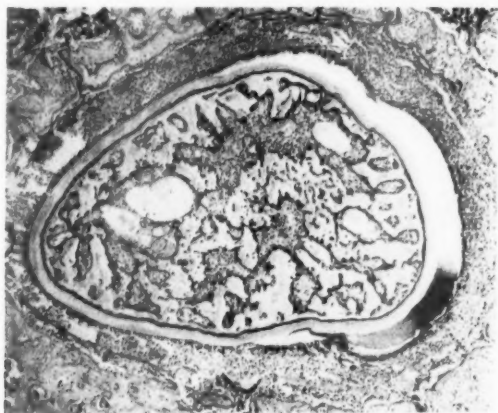


Fig. 6. 4-days healing of 22-days scurvy with 5 cub. cm. of frozen orange juice per day (guinea-pig N:o 25): The pulp shows intense repair activity with strong cell proliferation. The new, primitive blastema has produced plenty of spongy, osteo-cementoid tissue, which is most plentiful along the scorbutic dentine-line.

Discussion on the Results of the Tests.

The tests have shown that in guinea-pigs which for 22 days have been kept on a scorbutic diet daily additions to the basal diet of 5 cub.-cm. frozen orange juice for 4 days (guinea-pig N:o 25) has a weaker healing effect on the scorbutic damages in teeth and jaw-bones than equal quantities of fresh orange juice during the same period (guinea-pig N:o 28). The healing-picture in the teeth after daily additions of 5 cub. cm. of frozen orange juice for 8 days (guinea-pig N:o 20) is inferior to the effect after the same period of equal

quantities of fresh orange juice (guinea-pig N:o 27), but on the other hand very much better than the healing-picture after the effect of 5 cub. cm. of fresh orange juice during 4 days (guinea-pig N:o 28). Nevertheless, this condition is not quite so clear in the jaw-bone, inasmuch as the bone-apposition after 4-days effect of fresh orange juice from a quantitative view-point is greater but from a qualitative one below the bone-

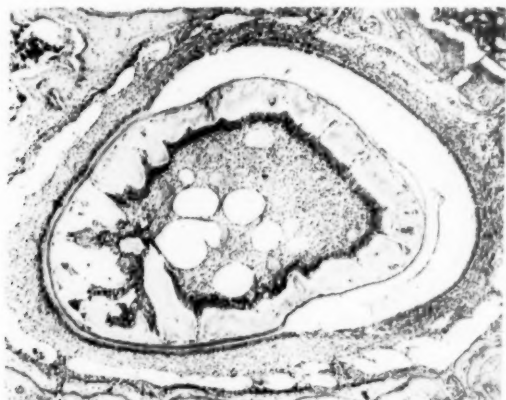


Fig. 7. 8 days healing of 22-days scurvy with 5 cub. cm. of frozen orange juice per day (guinea-pig N:o 20): The healing picture resembles very much that of number 27 (fig. 5). The new blastema is, however, somewhat more poorly developed and the new layer of hard tissue is somewhat narrower and of a poorer quality.

apposition after the effect of the same quantities of frozen and fresh orange juice during 8 days. The bone-apposition after 8 days supply of frozen orange juice is, nevertheless, somewhat weaker than that after the same period's effect of fresh orange juice, but in regard to the quality of the newly formed bone these two cases are about on a par. This less good agreement between the quantity of the jaw-bone in the healing of scurvy can according to WESTIN be interpreted in such a way that an increased production of bone tissue is combined with a poorer quality, or according to WILTON that

the dedifferentiation of the blastema increases the production of a qualitatively inferior hard substance.

The healing effect after 8 days addition of 5 cub. cm. of frozen orange juice to the basal diet is thus somewhat closer to that which is obtained after 8 days healing with equal quantities of fresh orange juice than is the case after 4 days healing with fresh orange juice. I would therefore assume that somewhat more than 6 days healing is required with the fresh orange juice to attain approximately the same healing-picture at the same position of the apical section as in 8 days healing with equally large quantities of the frozen orange juice. We have therefore reason to assume that with equally large daily additions it would not require quite one-third longer time with frozen orange juice than with fresh orange juice for attaining the same healing result. The difference between the antiscorbutic or healing effect of fresh and frozen orange juice is slightly less after the 8-days than after the 4-days period. This hint of a levelling out of the differences in effect after an 8-days supply of the orange juice is probably due to the circumstance that in the use of a substance with such a rich C-vitamin content as orange juice briefer intervals of time will have to be used to read the differences in effect or study a location of section slightly higher up in the tooth.

However, the results achieved make it probable that for attaining such antiscorbutic effects daily not quite $\frac{1}{3}$ rd more of the frozen orange juice must be administered than of the fresh one. *By freezing and storing raw orange juice at -30° C for about 4 weeks the C-vitamin effect of the orange juice seems to be diminished by somewhat less than $\frac{1}{3}$ rd.*

Healing of 22-days Scurvy by a Daily Addition of 40 cub. cm. of fresh or frozen Milk, respectively, to the Basal Diet.

A: Fresh Milk.

1. 4-days healing (guinea-pig No 23).

Incisor (cross section apical third): Strong cell proliferation in the pulp and new formation of a cementoid tissue along the

hyperchromatic scorbutic wall-line (fig. 8). The newly formed layer of hard tissue which shows a deficient and uneven collagen content harbours within itself major or minor pulp areas, and has a very uneven line of demarcation towards the pulp, in that it sometimes extends with digitate metastases or runners right in towards the centre of the pulp. On the inside of the cementoid layer there has developed a blastema which largely consists of pear-shaped, strongly basophile cells. The development of blastema is poorest within the part of the tooth free from enamel,

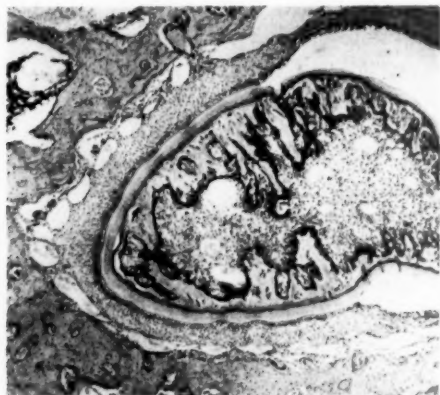


Fig. 8. 4-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of fresh milk per day (guinea-pig No 23): Strong cell proliferation in the pulp, differentiation of new, primitive blastema with new formation of an irregular layer of cementoid tissue along the hyperchromatic, scorbutic dentine-line (originally the predentine zone).

where the blastematous cells have a more osteoblastic appearance.

The Molars (longitudinal section): At the apex and a little way up the apical third the scorbutic damage is altogether healed (fig. 15). The pulp is here restored and the new osteoblastema produces normal dentine. A bit coronally around this area there is to be found the same healing-picture as described above for the incisor.

The Jaw-Bone: Strong subperiosteal cell proliferation with new formation of very spongy bone, rather deficient in collagen and unevenly calcified, on top of the hyperchromatic scorbutic wall zone (fig. 15).

2. 8-days healing (guinea-pig N:o 29):

Incisor (cross section apical third): The pulp shows great improvement. On its periphery there is proceeding intense cell proliferation with new formation of cementoid tissue, which is much broader, more homogeneous and consolidated, and has a larger collagen content than in the former case (fig. 9). Here, too, there are, however, some islands of pulp tissue enclosed in the new layer of hard tissue, and the demarcation towards the pulp runs in uneven curves. Nearest the pulp can in some odd places be seen some short, broad and irregularly running Tomes'

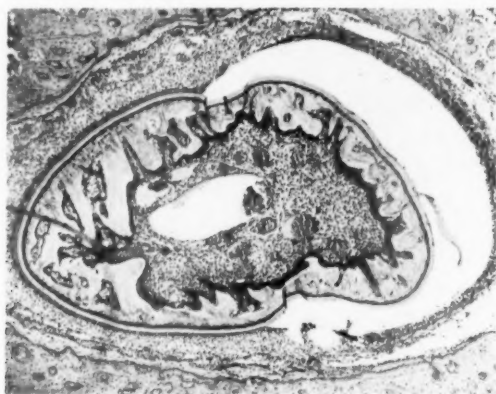


Fig. 9. 8-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of fresh milk per day (guinea-pig N:o 29): Great improvement of the pulp and blastema. The new blastematic cells are strongly basophile. A newly formed, broad and rather homogeneous layer of cementoid tissue along the scorbutic dentine-line. Note the better healing within the enamel-clad part of the tooth!

channels. The newly formed blastema consists partly of pear-shaped and partly more elongated, strongly basophile cells. The last-mentioned, which show a tendency to a trellised grouping, are similar to odontoblastemata, but are nevertheless shorter and clumsier than these. Even here the blastemata are most poorly developed within the part of the tooth free from enamel.

The Molars (longitudinal section): The complete healing has reached farther up in the apical third than in the former case. The healing-picture described in respect of the incisor recurs here immediately coronally around the wholly healed area (fig. 16).

The Jaw-Bone: Strong subperiosteal cell proliferation with new

formation of a layer of bone, broader, more compact and richer in collagen than in case N:o 23 (Fig. 16).

3. *12-days healing* (guinea-pig N:o 31):

The animal died after 2 days (see p. 397) and therefore there does not exist any comparison.

B: **Frozen Milk.**

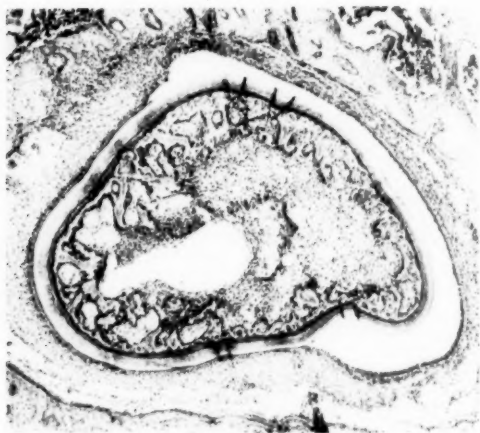


Fig. 10. 4-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of frozen milk per day (guinea-pig N:o 30): Intense cell proliferation in the pulp in its periphery development of new blastema which has produced a narrow and very irregular layer of osteo-cementoid tissue.

1. *4-days healing* (guinea-pig N:o 30):

Incisor (cross section apical third): Intense cell proliferation in the pulp. Along the scorbutic wall-line a layer of osteo-cementoid tissue has been newly formed, which from a quantitative and qualitative point of view is distinctly poorer than in case N:o 23 (fig. 10). It is narrower, spongier and has a lower collagen content than that case. Even centrally in the pulp there occur minor areas of faintly calcified osteoid tissue. The blastema developed along with the osteo-cementoid layer consists within the enamel-clad part of the tooth partly of pear-shaped and partly more rotundate, osteoblastematic cells. In the other part of the tooth there occur practically exclusively osteoblastematic cells along

with the newly formed bars of hard tissue. This case has thus also a more poorly developed blastema than case N:o 23.

The Molars (longitudinal section): Complete healing occurs only in a minor area at the apex and has not progressed so far as in case N:o 23.

The Jaw-Bone: Strong subperiosteal cell proliferation with a superstructure of a very sparse, spongy layer of bone which is much narrower and somewhat more deficient in collagen than in case N:o 23.



Fig. 11. 8-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of frozen milk per day (guinea-pig N:o 26): Considerable improvement of the pulp and blastema. The newly formed layer of cementoid tissue is broad but very irregular.

2. 8-days healing (guinea-pig N:o 26):

Incisor (cross section apical third): The pulp shows a strong new formation of cells, but it has not improved to the same degree as in case N:o 29. A fairly broad layer of cementoid tissue has been newly formed, enclosing within itself several minor cell-islands and showing an uneven line of demarcation towards the pulp, with some digitate or pivot-like metastases or runners (fig. 11). The newly formed layer of hard tissue lacks altogether Tomes' channels and is not so broad and consolidated as in case N:o 29 but is more strongly developed than in case N:o 23. As regards the collagen content, it is distinctly poorer

than in case N:o 29, but somewhat better than in N:o 23. The new blastema running along the cementoid layer consists chiefly of pear-shaped cells and, to a minor degree, of elongated cells with a tendency to trellised grouping. The blastematic cells, which are strongly basophile, also show the best differentiation within the enamel-covered part of the tooth. The blastema is thus better differentiated than in case N:o 23, but poorer than in N:o 29.

The Molars (longitudinal section): The complete healing of

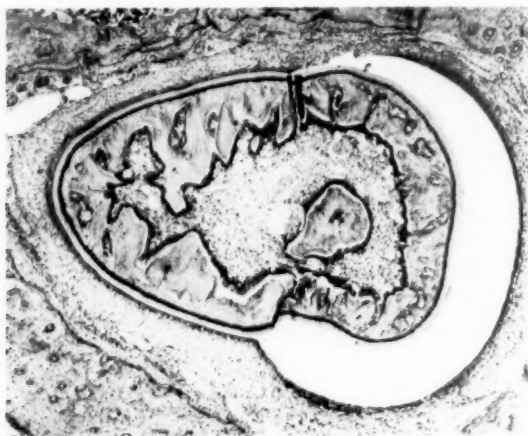


Fig. 12. 12-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of frozen milk per day guinea pig N:o 24: The pulp and blastema show great improvement and the newly formed, very broad cementoid layer is in a fair way of consolidating.

the scorbutic damage has progressed farther than in case N:o 23, but not so far as in N:o 29 (fig. 17).

The Jaw Bone: Rather strongly subperiosteal cell proliferation with new formation of a spongy layer of bone, broader, more compact and more prolific in collagen than in case N:o 23, but considerably narrower and also spongier and more deficient in collagen than in case N:o 29 (fig. 17).

3. 12-days healing (guinea-pig N:o 24).

Incisor (cross section apical third): The pulp has about the same appearance as in case N:o 29. A layer of cementoid tissue is newly formed, which resembles the corresponding one in case

N:o 29, apart from the fact that it is somewhat broader and shows a stronger tendency to the development of short, irregular Tomes' channels nearest to the pulp (fig. 12). The new blastema consists partly of pear-shaped and partly of elongated, strongly basophile cells. The latter, which are arranged in fine trellis style, are not so clumsy as in case N:o 29, and fairly closely resemble the normal appearance of the odontoblastema.

The Molars (longitudinal section): The healing has reached

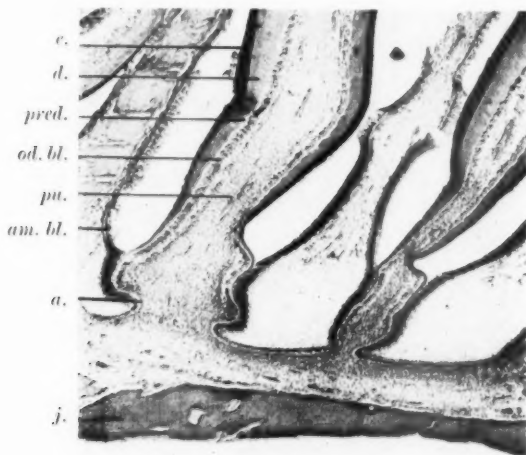


Fig. 13. Positive control animal, *pu.* = pulp, *od. bl.* = odontoblastema, *pred.* = predentin-zone, *d.* = dentine layer, *e.* = enamel layer, *am. bl.* = ameloblastema, *a.* = apex with cover fold, *j.* = jaw-bone.

Fig. 13—18 show survey pictures of longitudinal sections through 2 molar roots (apical third and the underlying jaw-bone. Staining: Hansen's collagen staining.

still farther up in the apical third than in case N:o 29. The healing-picture described for the incisor lies here in the border area for the healed portion (fig. 18).

The jaw-Bone: The newly formed subperiosteal layer of bone is approximately as broad as in case N:o 29, but it is somewhat more compact and richer in collagen than in the said case (fig. 18).

Discussion on the Results of the Tests.

It has become apparent from the tests that in guinea-pigs which for 22 days have been given a scorbutic diet, a daily addition to the basal diet of 40 cub. cm. of frozen milk for 4 days (guinea-pig N:o 30) gives a quantitatively and qualitatively poorer healing of scorbutic damages to teeth and jaw-



Fig. 14. Negative control animal, 22-days scurvy (guinea-pig N:o 32): The pulp (*pu.*) shows atrophy and hydropic degeneration decreasing towards the apex (*a.*). All normal building up of the tooth has ceased, near the apex there occurs only a new formation of narrow, irregular streaks of non-collagenous, amorously calcified hard substance (*d'*). (*d.* = the original dentine-wall. The jaw-bone (*j.*) is thin with ceased subperiosteal bone apposition. *e.* = enamel layer.

bones than a corresponding addition of fresh milk during the same period (guinea-pig N:o 23).

Daily additions of 40 cub. cm. of frozen milk for 8 days (guinea-pig N:o 26) to the basal diet gives a poorer healing-picture in teeth and jaw-bones than after the effect of corresponding quantities of fresh milk during the same period (guinea-pig N:o 29), but on the other hand a better healing-picture than after a daily addition of 40 cub. cm. of fresh

milk for 4 days (guinea-pig N:o 23). The healing in the first-mentioned case shows on the whole almost an intermediate stage of the two last-mentioned. Daily additions of 40 cub. cm. of frozen milk to the basal diet during 8 days thus possess an antiscorbutic effect which seems to lie approximately half way between that developed with an equivalent daily addition of fresh milk during 4 or 8 days, respectively. There is there-

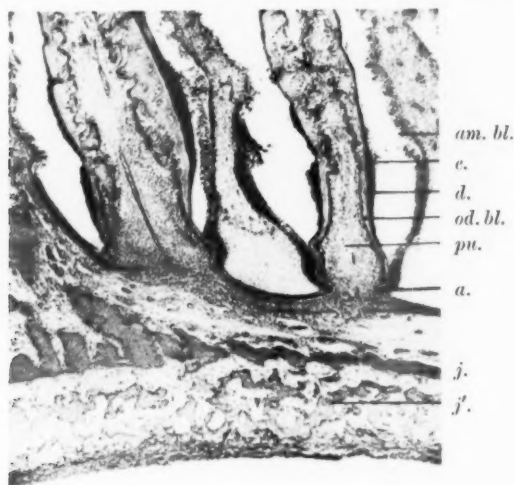


Fig. 15. 4-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of fresh milk per day (guinea-pig N:o 23): at the apex (*a.*) and a little bit in the coronal direction the pulp (*pu.*) has been fully restored and a new odontoblastema (*od. bl.*) is producing here normal dentine (*d.*). The jaw-bone shows strong subperiosteal cell proliferation with new formation of a broad layer (*j'*) of very spongy bone rather deficient in collagen on top of the original jaw-bone (*j.*). *e.* = enamel layer, *am. bl.* = ameloblastema.

fore reason to assume that in 6-days healing with the fresh milk one would have obtained about the same healing-picture at the apical position of the section used as in 8-days healing with equally large quantities of frozen milk.

By a daily addition of 40 cub. cm. frozen milk for 12 days (guinea-pig N:o 24) the healing effect in teeth and jaw-bones — at least in respect of several details — is somewhat

better than after the effect of the same daily addition of fresh milk for 8 days (guinea pig N:o 29). I would think it likely that 9-days healing with fresh milk would give approximately the same healing-picture at the position of the section used as 12 days healing with equally large quantities of frozen milk.

From these comparisons it is thus seen that with equally large daily additions to the basal diet approximatively one-

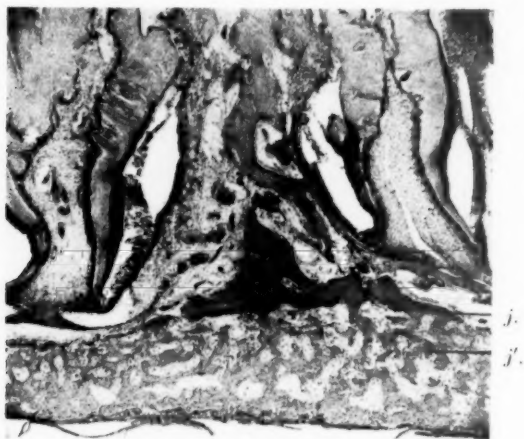


Fig. 16. 8-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of fresh milk per day (guinea-pig N:o 29): The complete healing of the scorbutic damage extends clearly farther up into the apical third than in case number 23 (fig. 15). Furthermore, the layer of subperiostally healing bone is broader, more compact and richer in collagen than in the aforesaid case.

third more time is required with the frozen milk than with the fresh in order to attain the same antiscorbutic effect. — *By freezing and storing at -30°C for about 4 weeks the C-vitamin effect of the milk has diminished by about one-third.*

It seems thus as if the milk by freezing would lose relatively somewhat more of its antiscorbutic effect than orange juice. Possibly this difference may be due to the circumstance that the milk on milking is mixed with larger quantities of air than would be the case in the production or preparation

of orange juice, and possibly to ferments present in the milk, which would entail greater chances of oxidation of the C-vitamins in the milk than in the orange juice.

To make any direct comparison between my result and the result obtained by SALECK with only 3-days freezing of milk, is rather difficult. As a matter of fact, in view of the research method employed he has been unable to state precisely his results with sufficient accuracy. The fact is that

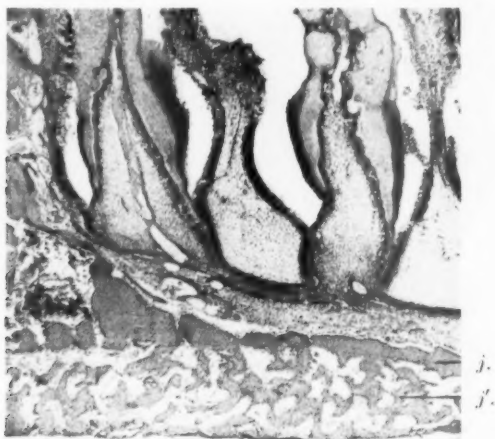


Fig. 17. 8 days healing of 22 days scurvy with 40 cub. cm. of frozen milk per day (guinea-pig No 26): The healing in the teeth has progressed farther than in case number 23 (fig. 15) but shorter than in case 29 (fig. 16). The same holds good also for the quantity and quality of the subperiosteal healing bone.

he found that an addition to the basal diet equivalent to 10–15 % of the body-weight of fresh winter milk had the same antiscorbutic effect in guinea-pigs as an addition equivalent to somewhat over 15 % (even stated as 16–17 %) of the body-weight of the same sort of milk after 3 days freezing. But if we compare the mean values of the figures given by SALECK, 12.5 % and 16.5 %, it is found that the loss of C-vitamins in the milk also in his researches may have been round about one-third. To judge from this rather rough com-

parison it seems, therefore, as if the strong, prolonged freezing of the milk employed by me had not exercised a somewhat greater deleterious effect upon the C-vitamin content than shorter freezing. Of course, it is quite feasible that the greatest loss of vitamins takes place in the beginning of the freezing period, in order subsequently to become fairly trifling. This destruction of C-vitamins may first of all take place by the oxidation effect from the minute air bubbles shut up in

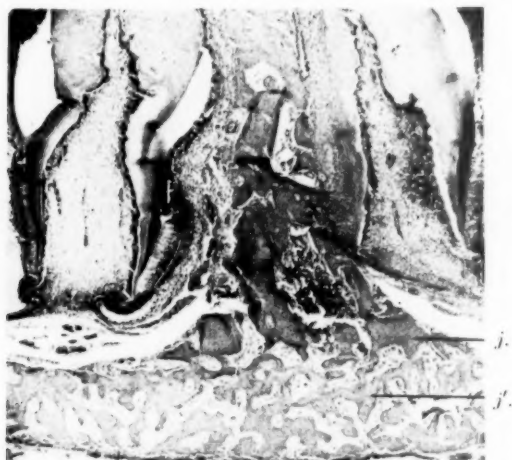


Fig. 18. 12-days healing of 22-days scurvy with 40 cub. cm. of frozen milk per day (guinea-pig No 24): The healing has reached somewhat higher up in the apical third than in case number 29 (fig. 16). The healing picture shown in fig. 12 from the incisor of this case recurs in the border area towards the healed portion. The healing bone (*j'*) is somewhat more compact and richer in collagen than in case 29.

the frozen milk. However, it seems peculiar that such severe oxidation should take place at this low temperature. It is therefore not altogether out of the question that the loss of C-vitamins during the freezing process itself is relatively insignificant, and that the main loss of vitamins occurs in connection with the thawing of the milk. I intend to try and elucidate these questions by further tests and experiments, aiming at a comparison between the antiscorbutic effect of

the same sort of milk after a freezing for a very short time (e. g. a few hours) and after a longer period of freezing.

SALECK found in his researches that milk by freezing loses comparatively little of its C-vitamin content. He therefore suggests freezing as a suitable method for preserving the C-vitamins in milk, especially infants' milk, during transport and storage. As even with prolonged and strong freezing of milk I have been unable to demonstrate any very greater loss than something like one-third of the C-vitamin content, I consider myself able to second SALECK's suggestion. It must however be insisted upon that such freezing methods are used as make it possible for the milk during the freezing process not to separate into its various constituents, and after thawing to retain its normal nature and taste. Of late years methods for rapid freezing of milk have been elaborated, which seem to fulfil these requirements.

By immediate freezing on the spot where it is produced, provided ideal hygienic conditions exist there, one might also in other respects obtain better and also more hygienic milk. The development of bacteria in the milk would as a matter of fact cease, and with the use of hygienic packing of the frozen blocks of milk the prospects of fouling and secondary infection during storage, transport and distribution would become infinitesimal. The drawback with the method suggested is, however, that the price of the milk would be augmented.

Summary.

By studies of the biological effect of the C-vitamins on the teeth and jaw-bones of guinea-pigs researches have been carried out for the purpose of ascertaining the action of freezing on the C-vitamin effect in raw orange juice or cows' milk, respectively. By freezing and storing fresh orange juice and fresh, unskimmed winter-milk at -30°C during about 4 weeks the biological C-vitamin effect of the orange juice diminished by somewhat less than one-third, and that of the milk by about one-third.

Literature.

- HÖJER, A.: *Acta Ped. Scand. Suppl.* 1924, 3. — HÖJER, A., and WESTIN, G.: *Vierteljahrschr. f. Zahnheilk.* 1924, 2—3. — SALECK, W.: *Milchwirtsch. Forsch.* 1928, 6, 464. — WESTIN, G.: *Vierteljahrschr. f. Zahnheilk.* 1926, 1, 48. — — — *Zeitschr. f. Vitaminforsch.* 1933, 2, 1. — — — *Über Zahnveränderungen in Fällen von Skorbut bei Homo.* Stockholm 1931. — WILTON, Å.: *Virch. Arch. f. path. Anat.* 1932, 283, 778. — — — *Acta Path. Scand.* 1933, 16, 586. — — — *Acta Path. Scand.* 1931, 8, 258.

Über die Stellung des Augapfels bei Frühgeborenen.

Von

T. SALMI u. AINO EEROLA.

Bei Frühgeburten stossen wir häufig auf mannigfaltige Eigentümlichkeiten, die auf anderen Altersstufen in das Gebiet der eigentlichen Pathologie gehören. Als solche seien z.B. das periodenweise Atmen der Frühgeburten, das Fehlen des subkutanen Fettgewebes, der relativ grosse Kopf (Mega-cephalus) u. s. w. genannt. Zu dieser Gruppe gehörig muss auch die von uns im Folgenden zu behandelnde, bei Frühgeburten in Erscheinung tretende, Besonderheit in der Stellung des Augapfels gerechnet werden. Veröffentlichungen auf diesem Gebiet trifft man in der Literatur nur äusserst selten. In den Lehrbüchern der Kinderkrankheiten wird nur kurz auf einen bei Frühgeburten häufig auftretenden Exophthalmus hingewiesen. So treffen wir, z.B., in der 10. Auflage des FEER'schen Lehrbuches auf eine mit einem Bilde versehene Erwähnung, dass Frühgeburten »hydrozephalisch aussehende Kinder mit grossen vorgetriebenen Augen« sind. Im Lehrbuch von DEGWITZ wiederum heisst es über die Frühgeburten: »das Gesicht bekommt durch das dicke Wangenfettpolster, die grosse Zunge und eine gewisse Protrusio bulbi einen eigenartigen Ausdruck (Puppengesicht).« Im 6ten, die Augenkrankheiten der Kinder behandelnden, Teil von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN's Handbuch finden wir nicht mal einen Hinweis auf dieses Phaenomen. YLPPÖ wiederum führt in seinen umfassenden Untersuchungen über Frühgeburten an, dass man bei Frühgeburt-Säuglingen, sowie manchmal auch noch in späteren Lebensjahren, einen Exophthalmus beobachten kann. YLPPÖ scheint auch der einzige Forscher zu sein, der diesem Umstand

seine Aufmerksamkeit zugewandt hat. In der ophthalmologischen Literatur hingegen sind wir auf keine einzige, diesen Punkt betreffende, Veröffentlichung oder Erwähnung gestossen. Es finden sich wohl Untersuchungen über Augenanomalien von Zwillingen (Strabismus, Refraktionsanomalien u. s. w.), von denen die meisten vorzeitig geboren sind. Ebenso liegen auch Beobachtungen über allerlei, bei den verschiedenen Arten von Schädelmissbildungen (Turmschädel, Spitzkopf, Akrocephalie, Hypicephalie) und Anencephalusfällen, in Erscheinung tretende Augensymptome vor, wie Exophthalmus, Strabismus, Nystagmus, Schiefstellung der Augenspalten, Pabillaratrophy u. a. m. (BERTELOTTI, BROWNE, FORESTI, GENIS u. a.) Aber auch dabei ist das Gewicht nicht auf die Frühgeburt, als auf einen in Betracht zu ziehenden Faktor, gelegt worden, sondern auf die Ein- oder Zweieiigkeit, auf verschiedene in der Embryonalzeit einwirkende Umstände u. s. w.

Da somit in der Literatur nur äusserst spärliche Hinweise auf die bei Frühgeburten zu beobachtende Eigentümlichkeit in der Augenstellung anzutreffen sind, scheint es uns begründet, uns in die Untersuchung dieses Umstandes zu vertiefen und einen Versuch zu machen, die eventuellen aethiologischen Faktoren klarzulegen, durch deren Einwirkung dieses zustande kommt. In dieser Absicht haben wir 31 Frühgeburten von verschiedenem Gewicht untersucht, und konnten bei den meisten von ihnen Nachuntersuchungen, sogar bis zu 2 Jahren nach der ersten Untersuchung, angestellt werden. Die Art unseres Materials geht deutlich aus unserer in Tabellenform zusammengestellten Kasuistik hervor.

Untersuchungsverfahren: Da es sich um Neugeborene und dazu noch um Frühgeburten handelt, stösst der Beobachter hierbei auf recht grosse Schwierigkeiten. Exakte Untersuchungsverfahren waren wir auch garnicht imstande ausfindig zu machen. Wir basieren unsere Beobachtungen auf Augenmasse und recht primitive Messungen. Im Allgemeinen ist ja beim Menschen der Augapfel in der Lidspalte so gestellt, dass die Kante des Oberlides den oberen Rand der Hornhaut und die Kante des Unterlides den unteren Rand

derselben trifft. Bei Frühgeburten treffen wir hingegen sehr häufig auf einen Zustand, bei dem die Lederhaut glänzend zwischen der Kante des Oberlides und dem oberen Rand der Hornhaut blossliegt, auch wenn der Beobachter sich dessen vergewissert hat, dass die Blickrichtung der Augen direkt geradeaus eingestellt ist. Diese Erscheinung erinnert also an das bekannte Symptom von GRAEFE bei Basedowkranken. Es wurden unter Anwendung eines gewöhnlichen metallenen Millimetermasses, dessen Nullpunkt durch eine Metallspitze gekennzeichnet, während eine andere längs der Teilung frei verschieblich angebracht war, der Durchmesser der Hornhaut, die Breite der Lidspalte und die Weite der Pupille gemessen, worauf deren Verhalten zu den Lidkanten immer in dem Augenblick bestimmt wurde, wo wir annehmen konnten, dass der Blick des Kindes gerade nach vorwärts gerichtet war. — Ausserdem haben wir den Umfang des Kopfes (Circumferentia frontooccipitalis) und den des Brustkorbes über den Brustwarzen gemessen.

Material.

Nr. Geburts- gewicht g	Alter (Jahr)	Diameter der Cornea mm	Breite der Lidspalte mm	Pupillen- weite mm	Kopfumfang cm	Umfang des Brustkorbes cm	Differenz zw. schen Kopf u. Brustumfang cm	Stellung des Augapfels
1 1860	3/52	7,5	5	2	32	26,5	5,5	Die Kante des Oberlides auf d. Limbus, des Unterlides am Unterrand der Pupille.
	2	9	8	1,5	46	46	0	Oberlid 1 mm weit auf der Cornea, Unterlid auf d. Limbus.
2 1700 Zwillings- schwester d. Vorigen	3/52	7	5	1	30	25,5	4,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am Pupillenrand.
	2	8,5	7	1,5	45,5	46	-0,5	Oberlid 1,5 mm weit auf d. Cornea, Unterlid auf d. Limbus.

(Forts.)

Nr. Geburts- gewicht g	Alter (Jahr)	Diameter der Cornea mm	Breite der Lidspalte mm	Pupillen- weite mm	Kopfumfang cm	Umfang des Brustkorbes cm	Differenz zwi- schen Kopf- u. Brustumfang cm	Stellung des Augapfels.
3 2220	7/365	7	6	2,5	32	29,5	2,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am Pupillenrand.
	20/365	7,5	6	2,5	32,5	30	2,5	Oberlid 2 mm. Oberhalb d. Limbus, Unterlid deckt $\frac{1}{3}$ d. Pupille.
	34/365	8	7	2,5	34	31	3	Dasselbe.
	48/365	8	7	5	36	32	4	Dasselbe.
	57/365	8,5	8	6	36	34	2	Dasselbe.
	2 $\frac{2}{12}$	9,5	9	2,5	49	48	1	Pupille befindet sich in d. Mitte des Lidspaltes.
4 2700 Schwester d. Vorigen	7/365	8	6	3	33	31	2	Oberlid u. Unterlid 1 mm weit auf der Cornea.
	20/365	8	6	2,5	34,5	32	2,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 2 mm weit auf d. Cornea.
	34/365	8	6	3,5	36	33	3	Oberlid 1 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid 1 mm weit auf Cornea.
	48/365	8,5	10	4	37	33	4	Oberlid 1,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid auf d. Limbus.
	57/365	9	10	4	37,5	33,5	4	Dasselbe.
	2 $\frac{2}{12}$	9	7	2	47	50	—3	Oberlid u. Unterlid 1 mm weit auf Cornea, Pupille in d. Mitte des Lidspaltes.
5 2100	21/365	6,5	5	1,5	31	28	3	Oberlid 1 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid deckt die $\frac{1}{2}$ Pupille.
	34/365	7,5	6,5	3,5	32,5	28	4,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	47/365	7,5	5,5	2,5	34	30,5	3,5	Oberlid u. Unterlid decken d. Cornea zu je 1 mm.
	56/365	7,5	5	2,5	34,5	31,5	3	Dasselbe.
	2 $\frac{2}{12}$	8,5	5	2,5	50	50	0	Oberlid deckt 1 mm d. Cornea, Unterlid 0,5 mm

(Forts.)

Nr. Geburts- gewicht g	Alter Jahr	Diameter d. Cornea mm	Breite der Lidspalte mm	Pupillen- weite mm	Kopfumfang cm	Umfang des Brustkorbes cm	Differenz zw. sehen Kopf- u. Brustumfang cm	Stellung des Augapfels
6 1200	19/52	7,5	5	1,5	38,5	34	4,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid deckt $\frac{1}{3}$ d. Pupille.
	5/12	8	6	3,5	39	36	3	Dasselbe.
	6/12	8	6	3	39	37,5	1,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am Pupillenrand.
	2 ² / ₁₂	9	7,5	2	43,5	44	-0,5	Pupille in d. Mitte des Lidspaltes.
7 1800	4/12	7	4,5	2	37	32,5	4,5	Oberlid 0,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid deckt $\frac{1}{4}$ der Pupille.
	19/52	7	5	3	38	32,5	5,5	Oberlid 1,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid deckt $\frac{1}{4}$ der Pupille.
	5/12	7,5	5,5	2	38,5	32,5	5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am Pupillenrand.
	6/12	8	6	4	39	33,5	5,5	Dasselbe.
8 1800	2/52	8	4	2	32,5	26	6,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid in d. Mitte der Pupille.
	2	Wegen der Unruhe des Kindes konnten genaue Masse nicht erhoben werden						Pupille in der Mitte des Lidspaltes.
9 1790	6/52	8	6	2	32	29,5	2,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 2 mm weit auf d. Cornea.
	1,5	9	8	1,5	44,5	48	-3,5	Pupille in der Mitte d. Lidspaltes.
10 1930	11/365	9	5	4	32	27,5	4,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	2/12	9	4,5	3	34	33	1	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid auf d. halben Pupille.
	8/12	9	6	3	43	48	-5	Pupille in d. Mitte des Lidspaltes.
11 1200	18/52	8	7	3	37,5	33	4,5	Oberlid 3 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid auf d.

(Forts.)

Nr. Geburts- gewicht g	Alter (Jahr)	Diameter der Cornea mm	Breite der Lidspalte mm	Pupillen- weite mm	Kopfumfang cm	Umfang des Brustkorbes cm	Differenz zw. schen Kopf u. Brustumfang cm	Stellung des Augapfels
								halben Pupille. Bulbus wölbt d. Unterlid kräftig vor.
	7/12	9	8	3	43	37	6	Oberlid 2 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrande.
	8/12	9	8	3	43,5	37	6,5	Dasselbe.
	9/12				44	38,5	5,5	Dasselbe.
12 1580	5/12	7,5	5,5	2,5	39	35,5	3,5	Oberlid 0,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	5/12	8	6	3,5	39,5	37	2,5	Oberlid u. Unterlid 1 mm auf d. Limbus.
13 1500	11/365	7	4	1,5	30,5	25,5	5	Oberlid 0,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid auf halber Pupille.
	1/12	7	4	1,5	31,5	27	4,5	Dasselbe.
	6/52	8	5,5	3,5	33,5	30,5	3	Dasselbe.
	2/12	8	5,5	2,5	34,5	33	1,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
14 1600	2/12	8	4	2	30,5	26	4,5	Oberlid 1 mm weit auf Cornea, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	3/12	8	5	1,5	31	28	3	Dasselbe.
	5/12	10	7	2,5	37	36	1	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 1 mm unterh. der Pupille.
	6/12	10	6	2	40	39,5	0,5	Pupille in der Mitte d. Lidspaltes.
15 1770	1/12	8	5	2	32,5	27	5,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	2/12	8	5	2	33	28,5	4,5	Dasselbe.
	5/12	9	7	3	38	34	4	Oberlid 1 mm oberhalb des Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.

(Forts.)

Nr. Geburts- gewicht g	Alter (Jahr)	Diameter der Cornea mm	Breite der Lidspalte mm	Pupillen- weite mm	Kopfumfang cm	Umfang des Brustkorbes cm	Differenz zw- ischen Kopf- u. Brustumfang cm	Stellung des Augapfels
16 1900	1/12	7,5	5	1,5	32	27	5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 1,5 mm unterhalb der Pupille.
	5/12	9	6	2,5	39	37	2	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
17 1660	6/52	8	6	2,5	32	28	4	Pupille in der Mitte des Lidspaltes.
	11/52	8	6	1,5	33	28	5	Dasselbe.
18 2180	3/52	7,5	4	3	33	28	5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid auf halber Pupille.
	2/12	7,5	5	3	36	34	2	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid am unteren Pupillenrand.
	7/12	8,5	6	2,5	41	42	-1	Pupille in der Mitte des Lidspaltes.
19 1880	1/12	7,5	4	2,5	33	29	4	Oberlid 1 mm weit auf d. Cornea, Unterlid 1 mm auf der Pupille.
	2/12	8	4	3	35,5	32	3,5	Dasselbe.
20 1420	2/12	6,5	4	2,5	30,5	28,5	2	Pupille in der Mitte d. Lidspaltes.
21 1550	18/365	8	6	4	31,5	25	6,5	Unterlid wölbt sich, wie vom Bulbus gedrängt, vor. Oberlid 1 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid 1 mm auf d. Pupille.
	2/12	8	6	4	35	28,5	6,5	Dasselbe.
	19/52	8	6	3	39,5	40	-0,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 2 mm weit auf d. Cornea.
22 2020	19/52	7	5	2,5	35,5	34,5	1	Pupille in der Mitte d. Lidspaltes.
	8/12	8,5	6	2	38	38	0	Dasselbe.
23 2300	6/52	7	4	3	33,5	31,5	2	Pupille in d. Mitte des Lidspaltes.
	2/12	8	4	3	34	31,5	2,5	Dasselbe.

(Forts.)

Nr. Geburts- gewicht g	Alter (Jahr)	Diameter d. Cornea	Breite der Lidspalte	Pupillen- weite	Kopfumfang	Umfang des Brustkorbes	Differenz zw. schen Kopf u. Brustumfang	Stellung des Augapfels
		mm	mm	mm	cm	cm	cm	
24 2210	2/12	8	7	3	36,5	32	4,5	Oberlid 1 mm oberhalb des Limbus.
25 1790	2/52	6	2	1,5	32,5	26	6,5	Oberlid auf d. Limbus, Unterlid 2 mm. weit auf d. Cornea.
26 1200	1/52	Hält die Augen vorzugsweise geschlossen, so dass ein Erheben genauer Masse unmöglich ist.						Bulbus wirkt erheblich abwärts gedrängt, so dass er sich durch Palpation zu $\frac{2}{3}$ unter dem Unterlid befindend feststellen lässt.
	2/52	6,5	4,5	1,5	28,5	23	5,5	Oberlid 2 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid deckt die ganze Pupille.
27 1100	1/52	6	2	1,5	24	20	4	Pupille ganz vom Unterlide gedeckt. Bei geschlossenen Augen zeichnet sich die Gestalt des Bulbus durch d. Unterlid ab.
28 1250	3/52	6,5	4	1,5	28	23	5	Oberlid 0,5 mm oberhalb d. Limbus, Unterlid 3 mm weit auf Cornea.
	2 $\frac{7}{12}$	9	7	2,5	46	50	—4	Pupillen in der Mitte d. Lidspaltes.
29 1990	2/52	Hält die Augen ziemlich geschlossen, so dass genaue Messungen unmöglich sind, doch scheint es, dass						die Pupille in der Mitte d. Lidspaltes steht.
					30,5	30,5	0	
30 2100	2/12	8	5	1,5	34	32	2	Pupille in d. Mitte des Lidspaltes.
31 1600	7/12	11	10	5	40	34,5	5,5	Sclera ist 3 mm. unterhalb d. Oberlides zu sehen.

Bei Durchsicht der vorliegenden Tabelle bemerken wir, dass im Neugeborenen-Alter im Ganzen in fünfzehn Fällen Beobachtungen angestellt worden sind (Fall 1—5, 8, 10, 13, 18, 21, 25—29). Bei diesen ist das Abwärts-Gedrängtsein des

Augapfels in allen Fällen, ausser Fall 4 u. 29, festzustellen, also in einer überwiegend Mehrzahl der Fälle. Es scheint folglich dieses Augenphaenomen auf einer verhältnismässig frühen Altersstufe zu beobachten zu sein, ja sogar schon im Embryonalstadium; tritt es doch bereits bei verhältnismässig kleinen Frühgeburten zu Tage. So ist z.B. im Fall 27, wo das Gewicht der Frühgeburt nur 1100 gr. beträgt, das Abwärts-Gedrängtsein des Augapfels besonders deutlich und stark ausgeprägt.



Bild 1. 34 Tage altes Frühgeborenes. Gewicht bei der Geburt 2200 g. Kopfumfang 34 cm. Brustumfang 31 cm. Augapfel deutlich abwärts gedrängt (Fall 3).

Dasselbe trifft auch in den Fällen 26 u. 28 zu, wo es sich um 1200 und 1250 gr. schwere Kinder handelt. — Bild 1 zeigt die im Fall 3 erwähnte Frühgeburt in einem Lebensalter von 34 Tagen. Auf ihm bemerken wir deutlich, dass der Augapfel abwärts gedrängt ist, denn unterhalb des Oberlides ist die Lederhaut in einer Ausdehnung von ca. 2 mm sichtbar, wobei der Blick des Kindes gerade nach vorwärts, ja eher sogar eine Spur aufwärts und keinesfalls abwärts gerichtet ist, so dass das Sichtbarwerden der Lederhaut jedenfalls nicht von der

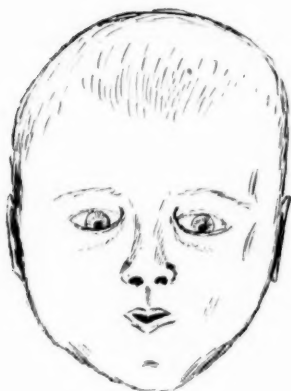


Bild 2 a.

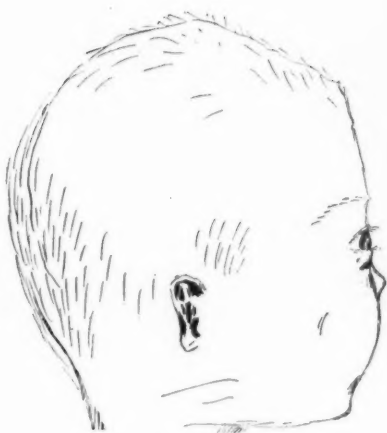


Bild 2 b.

Bilder 2 a u. 2 b. 20 Tage alter frühgeborener Zwilling. Gewicht bei der Geburt 2700 (Zwillingsschwester von Bild 1). Kopfumfang 34,5 cm. Brustumfang 32 cm. Die Augäpfel sind noch nicht sehr stark abwärts gedrängt (Fall 4).



Bild 3 a.

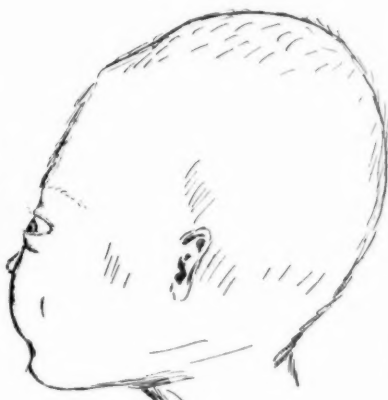


Bild 3 b.

Bilder 3 a u. 3 b. Das auf Bild 2 a und 2 b abgebildete Kind 1 Mon. später. Kopfumfang 37 cm. Brustumfang 33 cm. Hier sind die Augäpfel kräftiger abwärts gedrängt.



Bild 4. 4,5 Monate altes Frühgeborenes. Gewicht bei der Geburt 1200 gr.
Kopfumfang 37,5 cm., Brustumfang 33 cm. Augäpfel äusserst stark
abwärts gedrängt (Fall 11).



Bild 5. 7 Monate altes Frühgeborenes. Gewicht bei der Geburt 1600 gr.
Kopfumfang 40 cm. Brustumfang 34,5 cm. Augäpfel stark abwärts
gedrängt (Fall 31).

Blickrichtung abhängt. Die Bilder 2 a u. 2 b zeigen die Zwillingschwester (Fall 4) des vorerwähnten in einem Alter von 20 Tagen. Hier ist das Abwärts-Gedrängtsein des Augapfels nicht mit einwandfreier Deutlichkeit festzustellen, doch zeigt

die dasselbe Kind einen Monat später darstellende Abbildung (Bilder 3 a u. 3 b) deutlich, dass der Augapfel jetzt bedeutend stärker abwärts gerichtet ist als früher. Ferner sehen wir auf den Bildern 4 u. 5 (Fall 11 u. 31) eine für Frühgeburten typische Stellung des Augapfels; allerdings handelt es sich in diesen Fällen um schon ältere Frühgeburten.

In einem Teil der vorher erwähnten Fälle waren wir in der Lage, den Veränderungen in der Stellung des Augapfels längere Zeit zu folgen. So wurde in den Fällen 1 u. 2, die Zwillinge repräsentieren, eine Nachuntersuchung bei einem Lebensalter der Kinder von 2 Jahren vorgenommen und dabei festgestellt, dass jetzt die Hornhaut bei beiden Kindern ungefähr in der Mitte der Lidspalte, also an ihrem normalen Platz, stand. Im Fall 3 dagegen wurden bis zu einem Alter von 2 Monaten wiederholte Messungen vorgenommen und dabei beobachtet, dass im Laufe der ersten Wochen der Augapfel immer mehr abwärts sank, während die Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren u. 3 Mon. zeigte, dass nun die Stellung des Augapfels normal war. Einen gleichartigen Verlauf bemerken wir auch bei der Zwillingsschwester (Fall 4) des vorhergehenden Falles. Im Fall 5 dagegen ist schon bei der 7 Wochen alten, 2100 gr. schweren, Frühgeburt die Stellung des Augapfels normal, während im Fall 13 bei der 2 Monate alten und im Fall 21 der 4,5 Mon. alten Frühgeburt dieses nicht der Fall ist. Im Fall 18 hat der Augapfel im Alter von 7 Monaten seine Normalstellung erreicht. In allen Fällen (Fall 1—5, 8, 28), in denen eine Nachuntersuchung bei einem Alter von ca. 2 Jahren vorgenommen werden konnte, war die Augapfelstellung vollkommen normal. Daraus geht also hervor, dass bei den jeweiligen Frühgeburten der Augapfel seine Normalstellung wohl in einem verschiedenen Alter erreicht, jedoch haben sie es alle gemeinsam, dass nach Vollendung des 2:ten Lebensjahres die Stellung des Auges eine vollkommen normale ist.

Bisher noch unbesprochen geblieben sind die Fälle (Fall 6, 7, 9, 11, 12, 14—17, 19, 20, 22—24, 30, 31), bei denen es nicht möglich gewesen war, die Beobachtungen im Neugeborenen-Alter, d.h. im Verlauf der ersten 2—3 Lebenswochen

anzustellen, sondern wurden diese bisweilen erst später, im Alter von 1—7 Monaten, zum ersten Male gemacht. Hierbei treten schon mehrere Fälle zu Tage, bei denen man ein Abwärtsgedrängtsein des Augapfels nicht beobachten konnte. So sind von allen sechzehn ebenerwähnten Fällen im ganzen fünf, näml. Fall 17, 20, 22, 23 u. 30, solche, bei denen eine Stellungsanomalie nicht in Erscheinung tritt. Hier sind die Beobachtungen an 1,5—4,5 Monate alten, 1420—2300 g. schweren Kindern vorgenommen worden. In den Fällen wiederum, wo eine Stellungsanomalie zu Tage tritt, verschwindet sie auch hier in den einzelnen Fällen zu verschiedenen Zeitpunkten. So geht sie in einigen Fällen schon im Alter von 5—6 Monaten verloren (Fall 12 u. 14), bleibt aber in den meisten Fällen längere Zeit erhalten. Doch scheint schon beim 1,5 Jährigen (Fall 9) die Stellung der Augen normal zu sein.

Worin mag nun die Ursache für diese ungewöhnliche Stellung des Augapfels der Frühgeburten liegen? YLPPÖ ist der Ansicht, dass sie im Zusammenhang steht »mit der Erweichung der Schädelknochen und einem, im Vergleich zu dem Knochenwachstum, raschen Wachsen des Gehirns. Durch das stete Wachstum des Gehirns, bei Zurückbleiben der Schädelknochen, werden auch die Stirnknochen etwas auseinander getrieben, und das obere Orbitaldach infolge des intracerebralen Druckes abgeflacht. Dadurch wird der Raum in der Orbitalhöhle in seinen oberen Teilen kleiner, und der Augapfel muss sich nach vorn und abwärts richten.« Also würde es sich um eine Art von Missverhältnis zwischen dem bei Frühgeburten auftretenden Megacephalus einerseits und der Entwicklung der Schädelknochen andererseits, handeln. Andere Auffassungen sind in dieser Frage auch garnicht vorgebracht worden. — Um uns darüber Klarheit zu verschaffen, ob irgend eine Verschiedenheit der Konfiguration zwischen der Orbita der Frühgeburten und der der ausgetragenen Kinder zu bemerken ist, reinigten wir in einigen Exitus-Fällen die Orbita von ihren Weichteilen und macten, nachdem wir sie entweder mit Gips oder einem Leichtschmelzenden Metallgemisch (Blei-, Cadmium-, Bismut- u. Zinnngemisch; Schmelzpunkt 63° C) gefüllt, Röntgen-

aufnahmen vom Schädel. Es erwies sich jedoch, dass wir mit diesem Verfahren keinerlei Unterschied in der Konfiguration der Orbita des ausgetragenen Kindes und der Frühgeburt nachweisen konnten. Doch ist zu bemerken, dass durch die Weichheit der Knochenteile und ihre Verschieblichkeit sowohl bei Frühgeburten, als auch bei Neugeborenen, solch ein Untersuchungsverfahren zu Ungenauigkeiten führt und grosse Schwierigkeiten darbietet. Ferner unterliegt die Frage, ob bei Frühgeburten irgend ein bestimmtes Verhältnis zwischen Rauminhalt der Orbita und des Schädels, wie es bei ausgetragenen und älteren Kindern der Fall ist (*Piipanoja*), bestehe, der Untersuchung. Doch geht die Beschaffung des betreffenden Materials nur langsam von statten und führt das Herstellen der Präparate Schwierigkeiten mit sich, wodurch ein späteres Fertigwerden dieses Teiles der Untersuchung verursacht wird. Stattdessen haben wir, wie aus der, unser Material beleuchtenden, Tabelle hervorgeht, in allen Fällen die Kopf- und Brustumfänge gemessen, da schon früher die Aufmerksamkeit auf das bei Frühgeburten in Erscheinung tretende gegenseitige Verhältnis des Kopf- und Brustumfanges gerichtet worden ist. So hat FRÖBELIUS in seinen Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Frühgeburten auf eine Differenz zwischen dem Kopfumfang und Brustumfang aufmerksam gemacht und dabei darauf hingewiesen, dass für Frühgeburten, deren Kopfumfang mehr als 3 cm. grösser ist als der Brustumfang, die Prognose schlecht zu stellen ist. Auch ZELTNER vermerkt jenes nahe Verhältnis, in dem Brust- u. Schädelwachstum einerseits und Körpergewicht andererseits zu einander stehen. YLPPÖ dagegen hat geäussert, »dass der Tod bei den kleinsten Frühgeburten in der Regel durch Schädigungen verursacht wird, die nicht soviel von den Körperproportionen, als in erster Linie vom Geburtsvorgang und dem Reifezustand des Kindes abhängig sind«. Also ist zur Beurteilung der Lebensfähigkeit der Frühgeburten auch das Bestimmen des Gewichtes oder der Längensmasse ebenso genügend oder ungenügend wie die komplizierten, die Körperproportionen veranschaulichenden Formeln. Daher hätte, vom praktischen Standpunkt aus gesehen, die Veröffent-

lichung solcher, das Verhältnis der einzelnen Körperteile zu einander angehenden, Zahlen keinen grösseren Wert, doch hat diese immerhin zur Beleuchtung gewisser theoretischer Fragen ihre Berechtigung.

Bei Durchsicht unseres Materials beobachten wir, dass in den Fällen (Fall 1—16, 18, 19, 21, 24—28), wo der Kopfumfang um 2,5—3 cm, oder mehr, grösser ist als der Brustumfang, das Nachaussen- und Abwärtsgedrängtsein des Augapfels deutlich zu bemerken ist. Nur ein Fall (Fall 17) scheint mit dieser unserer Beobachtung nicht übereinzustimmen, da hier die Stellung der Bulbi, bei einer Differenz der Umfänge von 4 und 5 cm, normal ist. Dagegen ist in den Fällen (Fall 20, Differenz 2 cm; Fall 22, Differenzen 1 u. 0 cm; Fall 23, Differenz 2 cm; Fall 29, Differenz 0 cm; Fall 30, Differenz 2 cm), wo die Differenz eine geringere ist, eine Stellungsanomalie des Augapfels nicht zu bemerken. Die beste Vorstellung von dieser Sachlage bekommen wir beim Vergleich der Bilder 5 und 6 mit einander. Von diesen veranschaulicht das letztgenannte eine 6,5 Mon. alte Frühgeburt (Fall 14), deren Gewicht bei der Geburt 1600 gr. und die Differenz zwischen Kopf- und Brustumfang 0,5 cm beträgt; das vorhergehende Bild zeigt eine beinahe gleichaltrige (7 Monate) Frühgeburt von gleichem Geburtsgewicht (Fall 31), bei der aber die Differenz zwischen Kopf- und Brustumfang ganze 5,5 cm betrug. Auf dem erstgenannten (Bild 5) sehen wir die Augäpfel in einem solchen Grade abwärtsgedrängt, dass die Hälften der Pupillen sich hinter dem Unterlid befinden und 3 mm der Sclera unterhalb des Oberlides sichtbar werden; während auf dem letztgenannten (Bild 6) die Augenstellung eine vollkommen normale ist. Hierbei ist noch zu bemerken, dass beide Kinder einen gleichgrossen Kopfumfang (40 cm) hatten, weswegen man annehmen muss, dass die Stellung der Augen sich nicht aus der absoluten Kopfgrösse herleiten lässt, sondern gerade von ihrem Verhältnis zur übrigen Körperentwicklung, als deren Anzeiger wir das Mass des Brustumfanges angewandt haben, abhängig ist. Sichtlich spielt auch die

Entwicklung der Gesichtsknochen bei der Verschiedenartigkeit der Stellung des Augapfels eine Rolle.

Folgen wir nun dem Verschwinden der Stellungsanomalie des Augapfels in den einzelnen Fällen, so bemerken wir, dass in dem Mass, wie die Differenz zwischen Kopf- und Brustumfang kleiner oder zu Null wird, auch die Stellung des Augapfels dementsprechend zu einer normalen wird. Das schönste Beispiel dafür bietet u. a. Fall 6, in dem bei einer Anfangs-



Bild 6. 6,5 Monate altes Frühgeborenes. Gewicht bei der Geburt 1600 gr. Kopfumfang 40 cm. Brustumfang 39,5. Stellung der Augäpfel normal (Fall 14).

differenz zwischen Kopf- und Brustumfang von 4,5 cm, $\frac{1}{3}$ der Pupille hinter dem Unterlid versteckt bleibt, wo aber bei fortwährend abnehmender Differenz der Augäpfel allmählich aufwärts wandert, so dass bei einer Differenz von 1,5 cm das Unterlid den unteren Pupillenrand trifft, und wird die Stellung der Augen eine vollständig normale, sobald die Masse des Brustumfanges die des Kopfumfanges zu übersteigen beginnen. Ebenso hübsch zeigen das gleiche Verhalten die Fälle 14 und 21. — Vergleichsweise sei erwähnt, dass beim gesunden, aus-

getragenen Neugeborenen der Umfang des Kopfes im Durchschnitt 34 und der Brust 32 cm beträgt, woraus wir eine Differenz von 2 cm herleiten können. Bei Schluss des ersten Lebensjahres sind beide Werte ziemlich gleich gross, im Durchschnitt 46 cm (*Gundobin*). Dass aber beim gesunden ausgetragenen Kinde die Differenz zwischen Kopf- und Brustumfang grösser als gewöhnlich sein kann, und dass dabei ein Nach-Aussen- und Abwärtsgedrängtsein des Augapfels zu beobachten ist, zeigt folgender Fall:

Sechs Wochen alter Knabe. Gewicht bei der Geburt 4000 gr. Jetztgewicht 4800 gr, Kopfumfang 40 cm, Brustumfang 36 cm, Spannung der Fontanellen normal, Nähte geschlossen, Fontanellenmass $3 \times 2,5$ cm, geistig normal entwickelt wirkend. Die Augäpfel abwärts gerichtet, so dass die Sclera unterhalb des Oberlides in einer Ausdehnung von 2 mm sichtbar wird und das Unterlid an dem unteren Pupillenrand steht.

Hier ihr also die Rede von einem vollständig normal entwickelten, sechs Wochen alten, ausgetragenen Kinde, bei dem wir auf eine gleichartige Stellungsanomalie der Augäpfel treffen, wie bei den Frühgeburten. Aber auch in diesem Fall ist der Schädelumfang um 4 cm grösser als der der Brust.

Auf Grund des Vorhergehenden scheint die Behauptung erlaubt zu sein, dass ein solches *Nach-Aussen- und Abwärtsge- drängtsein des Augapfels als ein Missverhältnisphaenomen zwischen dem bei Frühgeburten zu Tage tretenden selbständigen und schnellen Wachstum des Gehirns (Megacephalus) einerseits und der langsamen Entwicklung des übrigen Körpers, vielleicht näher bestimmt der Schädel- und der Gesichtsknochen andererseits, aufzufassen ist. Jedoch rückt, in dem Masse wie der übrige Körper, also auch die Schädelknochen, ihre normalen Massverhältnisse erreichen, auch der Augapfel in seine Normalstellung.*

Unsere Durchmesser-Bestimmungen der Hornhaut zeigen auch, dass nicht die Grösse des Augapfels an sich diese Stellsbesonderheit bedingt, den die von 6,5 mm (Fall 5)—11 mm (Fall 31) wechselnden Werte der Corneadurchmesser fallen ganz wahllos, bald auf normale, bald auf Exophthalmus-Augen.

Bei Hydrocephalus-Fällen treffen wir auch auf gleichartige

Stellungsanomalien. Vergleichsweise haben wir auch einige solche untersucht:

Fall 1. 9 Mon. altes Kind. Diagn.: Hydrocephalus internus. Kopfumfang 44 cm. Brustumfang 29 cm. Das Unterlid erstreckt sich bis zum unteren Pupillenrand (Bilder 7 a u. 7 b). Eine Woche später Kopfumfang 45,5 cm. Brustumfang 29 cm. Die Augäpfel sind noch mehr nach unten gerückt, so dass die ganze Hornhaut hinter dem Unterlid versteckt ist. Mit Hilfe der Gehirnventrikelpunktion werden 100 gr, unter ziemlich starkem Druck hervorquellenden, Liquor entleert. Darauf verkleinert sich der Kopfumfang auf 44 cm und die Augen rollen aufwärts, so dass das Unterlid den unteren Pupillenrand erreicht.

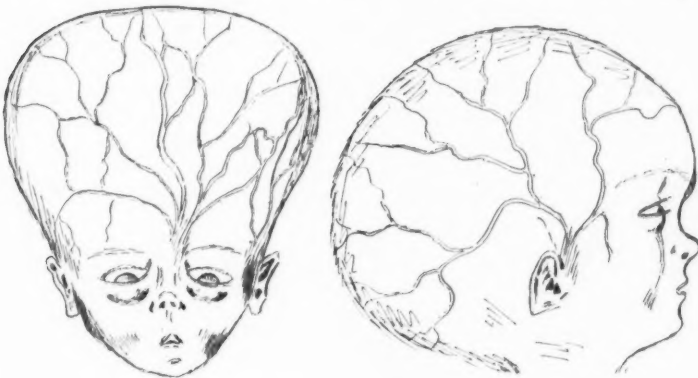
Fall 2. 7 Mon. altes Kind. Diagn.: Hydrocephalus internus. Kopfumfang 49 cm. Brustumfang 46 cm. Unterlid deckt $\frac{1}{4}$ der Pupille. 2,5 Mon. später Kopfumfang 51 cm. Brustumfang 48 cm. Unterlid deckt $\frac{3}{4}$ der Pupille. Mit Hilfe der Ventrikelpunktion werden 90 ccm Liquor entleert. Der Kopfumfang wird um 1,5 cm kleiner und die Augäpfel rücken aufwärts, so dass das Unterlid den unteren Pupillenrand erreicht.

Fall 3. 9 Mon. altes Kind. Diagn.: Hydrocephalus internus. Kopfumfang 54,5 cm. Brustumfang 47,5 cm. Unterlid erreicht den unteren Pupillenrand, Oberlid den Limbus. 2,5 Mon. später Kopfumfang 56 cm. Brustumfang 49 cm. $\frac{1}{3}$ der Pupille verbleibt durch das Unterlid verdeckt. Bei der Ventrikelpunktion erhält man 100 ccm Liquor. Der Kopfumfang verkleinert sich um 1 cm und die Augäpfel rücken etwas aufwärts, so dass das Unterlid sich bis an den unteren Pupillenrand erstreckt.

Fall 4. 6 Mon. altes Kind. Diagn.: Hydrocephalus chr. internus. Kopfumfang 56 cm. Brustumfang 43 cm. Die Augen sind erheblich abwärts gedrängt, so dass 3 mm. der Sclera oberhalb des Limbus sichtbar sind und das Unterlid 1 mm. unterhalb des unteren Pupillenrandes steht. Strabismus convergens leichteren Grades und Nystagmus. Der »Balkenstich« wird ausgeführt, wonach jedoch in der Augapfelstellung keinerlei Veränderung zu bemerken ist; auch verbleibt der Kopfumfang derselbe.

Aus diesen Hydrocephalus-Fällen ersehen wir, dass auch bei solchen ganz gleichartige Augensymptome auftreten können (Bilder 7 a u. 7 b), wie bei den Frühgeburten. Weiter bemerken wir, dass bei Sinken des Hirndruckes das Nachaussen- und Abwärtsgedrängtsein des Auges verschwindet und der Augapfel seine Normalstellung einnimmt. Wir haben auch

an einigen Frühgeburten entsprechende Versuche angestellt. So wurde bei der im Fall 11 erwähnten Frühgeburt in einem Alter von 4,5 Monaten eine Lumbalpunktion vorgenommen und dabei 10 ccm Liquor entleert. Der Lumbaldruck war nicht erhöht, sondern fliesst die Flüssigkeit tropfenweise ab. Nach der Punktion verbleibt die Stellung der Augäpfel dieselbe. Dieselben Versuche wurden an demselben Kinde mit dem gleichen Resultate im Alter von 6 und 9 Monaten wiederholt. Dasselbe konnten wir auch bei der unter Fall 18 auf-



Bilder 7 a u. 7 b. 9 Monate alter Hydrocephalus internus-Fall. Kopfumfang 44 cm. Brustumfang 29 cm. Die Augäpfel stark abwärts gedrängt.

geführten Frühgeburt in einem Alter von 2 Monaten beobachten. Auf Grund dieser Versuche erscheint es erwiesen, dass das gleichartige, sowohl bei Hydrocephalusfällen, als auch bei Frühgeburten, auftretende Augensymptom, näml. das Nach-Aussen- und Abwärtsgedrängtsein des Augapfels, durch ungleichartige Ursachen bedingt ist; bei den ersten durch die vermehrte Liquormenge, bei den letzteren augenscheinlich durch den Megacephalus (Ylfrö). Doch scheint bei ganz kleinen Frühgeburten, bei denen die Differenz zwischen Kopf- und Brustumfang ganz besonders gross ist, das Sinken des Lumbaldruckes immerhin auch auf die Stellung des Augapfels eine Einwirkung zu haben. So machten wir an einer 1210 gr

schweren, 28 Tage alten Frühgeburt, deren Kopfumfang 30 cm und deren Brustumfang 23 cm, also Differenz 7 cm, betrug, eine Lumbalpunktion. Die Spannung der Fontanellen schien ein wenig vermehrt und alle Schädelnähte klappten stark; ungeachtet dessen war der Lumbaldruck nicht erhöht, sondern die Flüssigkeit sickerte tropfenweise hervor. Die Bulbi waren hier vor der Lumbalpunktion so stark abwärts gedrängt, dass die Hornhaut vollständig vom Unterlid verdeckt wurde; doch rückten nach Entleerung von 5 ccm Liquor, die Bulbi aufwärts, so dass das Unterlid den unteren Pupillenrand erreichte. Nach Ablauf einer Woche wiederholten wir denselben Versuch unter Entleerung von 10 ccm Liquor; jetzt jedoch veränderten die Bulbi nicht ihre Stellung. Der Lumbaldruck war auch dieses Mal nicht erhöht.

Zusammenfassender Überblick.

Als wichtigste Schlussfolgerungen aus unseren vorliegenden Untersuchungen, die im Ganzen 31 Frühgeburten umfassten, seien folgende angeführt:

Bei den meisten Frühgeburten treffen wir ein Nach-Aussen- und Abwärtsgedrängtsein des Augapfels. Diese Erscheinung ist schon auf sehr früher Entwicklungsstufe, bisweilen schon in den ersten Lebenswochen, zu beobachten. Sie verschwindet zu verschiedener Zeit, jedoch so, dass bei allen Frühgeburten die Stellung des Augapfels jedenfalls nach Ablauf des 2:ten Lebensjahres normal wird.

Die Stellung des Augapfels scheint in dem Sinne von dem gegenseitigen Verhältnis von Kopf- und Brustumfangmassen zu einander abhängig zu sein, dass bei einer Differenz dieser Zahlen von mehr als 2—3 cm, der Augapfel nach aussen und abwärts gedrängt ist. In dem Grade wie die Differenz dieser beiden Umfangsmasse abnimmt, oder ganz verschwindet, rückt auch der Augapfel in seine Normalstellung.

Es scheint also erwiesen, dass diese abnorme Stellung des Augapfels bei Frühgeburten als eine Missverhältnis-Erscheinung zwischen der Grösse des Kopfes (Megacephalus, Ylppö) einer-

seits und dem langsamen Wachstum des übrigen Körpers. näher bestimmt wohl der Gesichts- u. Schädelknochen, andererseits aufzufassen ist. Auch die Lumbalpunktionen weisen darauf hin, dass es sich hierbei nicht um Hydrocephalus internus-Fälle handelt, bei denen, wie allgemein bekannt, die Augäpfel eine nach abwärts gerichtete Stellung einnehmen.

Literatur.

- BERTELOTTI, M.: Presse méd. 22, S. 332, 1919. Zit. nach Ztbl. f. Ophthalm. 2, S. 93, 1920.
- BROWNE, F.: Edinburg. med. journ. 25, S. 296, 1920.
- FORESTI, G.: Pediatria 31, S. 90, 1923. Zit. nach Ztbl. f. Ophthalm. 10, S. 107, 1923.
- FROEBELIUS, zit. nach YLPPÖ.
- GENIS, L.: Archiv f. Oftalm. 2, S. 148, 1927.
- GILBERT, W.: Augenkrankheiten des Kindes. — PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde. Band VI, II. Auflage, F. C. W. Vogel, Leipzig, 1927.
- Lehrbuch der Kinderheilkunde von R. DEGWITZ u. a. J. SPRINGER, Berlin, 1933.
- Lehrbuch der Kinderheilkunde von E. FEER, X. Auflage, G. FISCHER, Jena, 1930.
- PIIPANJAJA, N.: Duodecim 50, S. 1154, 1934.
- ZELTNER, zit. nach YLPPÖ.
- YLPPÖ, A.: Pathologie der Frühgeborenen einschliesslich der »debilen» und »lebensschwachen» Kinder. — PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde. Band I, IV. Auflage, F. C. W. Vogel, Leipzig, 1931.
- : Z. f. Kinderh. 24, S. 1 u. S. 111, 1919.

Das Elektrokardiogramm des Frühgeborenen.

Von

C.-E. RÄIHÄ.

Die Registrierung des Elektrokardiogramms beim Frühgeborenen ist nichts Neues. Das Ekg. des Frühgeborenen ist früher von HEUBNER, NOEGGERATH, HECHT, DOXIADES, BURGHARD und WUNNERLICH, SEHAM sowie LONDE untersucht worden. Das Material von BURGHARD und WUNNERLICH, welches das umfangreichste ist, umfasst 32 Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 2500 g. Das Alter der Frühgeborenen im Registrierungs Augenblick hat zwischen 9 Std. und 2 Mon. variiert; einige Frühgeborene wurden mehrmals untersucht. Die letzterwähnten Forscher konstatieren, dass es kein typisches Frühgeborenen-Ekg. gibt. Die Kurven entsprechen dem Ekg. der rechtzeitig geborenen Säuglinge und stellen oft — wenn auch nicht meist — »primitive« Ekg.-Formen dar, in denen man eine kleine P- und T-Zacke konstatiert. Häufig weist das Ekg. des Frühgeborenen eine sehr tiefe S-Zacke auf, die also auf eine relativ grosse Kraft des rechten Ventrikels im Vergleich zu dem linken hindeutet. Diese Erscheinung wird von DOXIADES als »Fetalismus« bezeichnet. Die T-Zacke ist bisweilen negativ, ohne dass man dies als krankhaftes Symptom betrachten könnte. Gelegentlich wird sogar bei den kleinsten Frühgeborenen von 1000 g Gewicht schon bald nach der Geburt ein sehr differenziertes Ekg. festgestellt, in dem sämtliche Zacken von erheblicher Grösse sind. Die Forscher vermuten, dass die Grösse der Zacken von Hauteigentümlichkeiten herrührt. BURGHARD und WUNNERLICH haben ausserdem 32 ausgetragene Neugeborene untersucht und bei 10 von diesen Extrasystolen konstatiert, die bei Wiederholung der Untersuchungen nach etwa einer Woche verschwunden waren. Irgendeine Unregelmässigkeit an den Herztönen liess sich bei

den erwähnten zehn Neugeborenen nicht feststellen, und die Forscher sprechen denn auch Extrasystolien als eine für Neugeborene physiologische Erscheinung an. Bezüglich der Frühgeborenen wird über das Vorkommen von Extrasystolen nichts erwähnt. LONDE wiederum hat 25 Frühgeborene untersucht,

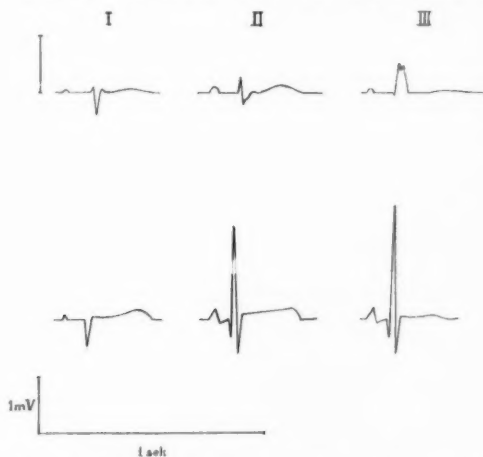


Fig. 1. Das obere Ekg. M. N. 10 Tage alt. Geburtsgewicht 1790 g. Winkel α 135° , bei der II. Ableitung eine deutliche Beugung im QRS-Komplex und ein tiefer Einschnitt in R III.

Das untere Ekg. H. H. 9 Tage alt. Geburtsgewicht 1200 g. Winkel α 110° . Bei der I. und II. Ableitung S-T-Intervall oberhalb der 0-Linie, wie es bei Erwachsenen oft im Zusammenhang mit einer Verstopfung der Koronargefässe konstatiert wird. Derartige Ekg. e findet man beim Frühgeborenen relativ häufig. Das von der 0-Linie abweichende S-T-Intervall verschwindet jedoch oft schon während derselben Registrierung und lässt sich bei der folgenden Untersuchung gewöhnlich nicht mehr nachweisen. Die Erklärung für dies Phänomen dürfte in einem zeitweiligen, von den grossen Maschen des Kapillarnetzes beim Frühgeborenen herrührenden Sauerstoffmangel zu suchen sein (vgl. S. 449).

deren Gewicht zwischen 1485 und 2580 g schwankte. Das jüngste war bei der Untersuchung 2 Std. alt, und die meisten wurden im Verlauf der ersten 24 Tage untersucht. Bei einigen wurde die Untersuchung bis zu einem Alter von 5–6 Mon. mehrmals wiederholt. Auch LONDE nimmt keinen Zusammenhang zwischen dem Gewicht des Frühgeborenen und der Form des Ekg. wahr. LONDE führt in seiner Arbeit auch die Grösse

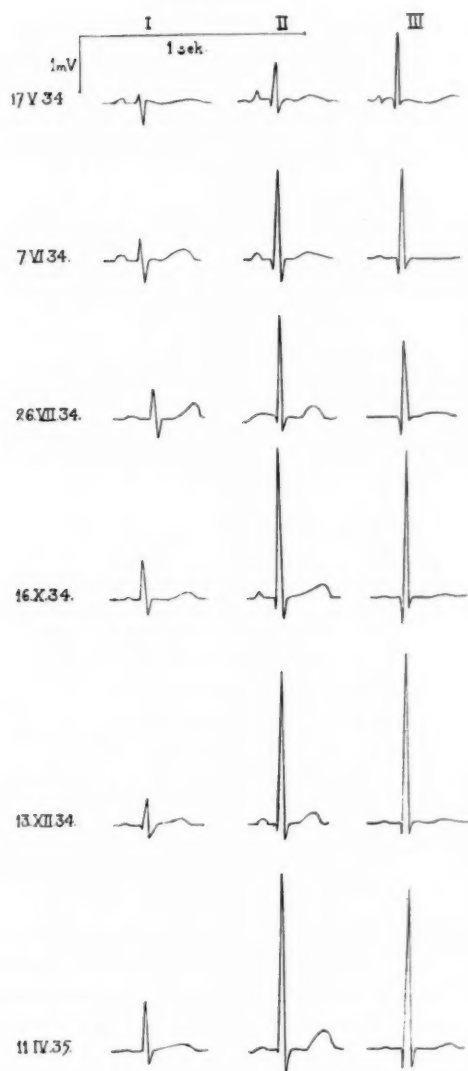


Fig. 11. S. S. Geburtsgewicht 2140 g. Entwicklung des Ekg.s während des ersten Lebensjahres.

der verschiedenen Zacken sowie die Dauer des Ekg. und seiner Teile an, wobei er sich Material je nach dem Alter des Frühgeborenen bei Ausführung der Registrierung auf sechs Gruppen verteilt. Sinusarhythmien stellt LONDE in 5 Fällen fest und Extrasystolien bei zwei Frühgeborenen; bei zweien wiederum lässt sich schon früh eine »left axis deviation« anstatt der gewöhnlich vorkommenden Rechtsdrehung nachweisen. In einem Fall tritt ein intraventrikularer Block auf.

Allen obenerwähnten Arbeiten gemeinsam ist, dass die Ekg. e des Frühgeborenen und des rechtzeitig Geborenen einander in der Regel entsprechen, und dass die Ekg. e nicht nach dem Gewicht des Frühgeborenen gruppiert werden können. Doch kommen bei den Frühgeborenen während der ersten Lebensstage oft »primitive« Kurven und bei allen Neugeborenen sehr häufig Störungen in der Reizbildung und bisweilen in der Reizleitung vor, ohne dass man hieraus Schlussfolgerungen bezüglich einer eventuellen Herzläsion ziehen könnte.

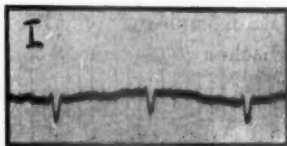


Fig. III. K. M. R. Geburtsge-
wicht 1940 g. 5 Wochen alt.
Deutliche Knotenstelle in R I,
die weder bei früheren noch bei
späteren Untersuchungen nach-
gewiesen werden konnte.

Die oben angeführten Tatsachen waren uns bekannt, und wir gingen in unserer Klinik nicht in dem Sinne an die Registrierung des Ekg. bei vorzeitig geborenen Kindern, dass bei dieser Arbeit etwas wesentlich Neues zu Tage treten möchte, sondern mit Rücksicht auf die Erwerbung persönlicher Erfahrungen. Das Ekg. wurde mit dem SIEMENS'schen Verstärkerelektrokardiographen registriert, und als Elektroden dienten versilberte Metallplatten, die mittels in physiologische Kochsalzlösung getauchter Gazebinden an dem Frühgeborenen befestigt wurden. Unser Material umfasst 45 Frühgeborene, deren Gewicht zwischen 1100 und 2500 g variiert, und die Registrierung wurde in jedem Fall mehrere Male vorgenommen, bisweilen mehrmals in der Woche, gewöhnlich einmal im Monat und bei einigen Frühgeborenen bis zu einem Alter von 11 Monaten.

Bei unsern Untersuchungen ergaben sich jedoch gewisse Tatsachen, die der näheren Erörterung bedürfen und die für die Herztätigkeit des Neugeborenen charakteristischen Erscheinungen teilweise beleuchten können.

Die Zahlenwerte aller von uns aufgenommenen Ekg. e wollen wir hier nicht eingehender in Form von Tabellen darstellen. Sie entsprechen den von LONDE, JUNDELL und STENSTRÖM publizierten Mittelwerten. Die P-Q-Zeit schwankt bei allen drei Ableitungen zwischen 0,08 und 0,13 Sek. ohne dass sich mit zunehmendem Alter des Frühgeborenen eine Veränderung dieser Zeit nachweisen liesse. Ebenso ist auch die Dauer des QRS-Komplexes von Alter und Gewicht unabhängig und variiert zwischen 0,035 und 0,06 Sek. Auch die Höhen der verschie-

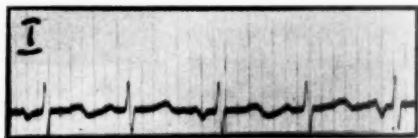


Fig. IV. T. R. Geburtsgewicht 1800 g. 2 1/2 Mon. alt. Eine nur bei dieser Untersuchung vorkommende zufällige Unregelmässigkeit in P1.

denen Zacken entsprechen den von LONDE publizierten Werten. Als allgemeine Beobachtung kann man feststellen, dass bei ganz jungen Frühgeborenen alle Zacken oft sehr klein sind. In einigen Fällen beträgt die grösste Abweichung von der 0-Linie unter 0,5 Millevolt. In andern Fällen sind die Zacken schon bei ganz jungen, sogar sehr kleinen Frühgeborenen gut differenziert und gross. Bei sämtlichen von uns untersuchten Fällen lässt sich jedoch konstatieren, dass die Zacken mit zunehmendem Alter des Kindes grösser werden. Die Erscheinung, dass beim jungen Frühgeborenen oft auch sehr geringe Potentialschwankungen bei der Registrierung des Ekg. festgestellt werden, dürfte nicht ausschliesslich auf Hauteigentümlichkeiten zurückzuführen sein, wie es BURGHARD und WUNERLICH darstellen, weil sich die Zacken nun einmal in allen von uns untersuchten Fällen fast regelmässig mit zunehmendem Alter vergrössern. Anderseits wiederum können schon

ganz junge und auch kleine Neugeborene ein wohldifferenziertes und grosses Ekg. haben. Bei Erwachsenen treten derartige sehr geringe Potentialschwankungen im Ekg. gewöhnlich im Zusammenhang mit Myokarditiden auf (WENCKEBACH und WINTERBERG), bei Frühgeborenen ist es indessen nicht berechtigt, auf Grund hiervon Schlussfolgerungen hinsichtlich der Qualität und der Kraft der Herztätigkeit zu ziehen. Die Frage ist aufs innigste mit dem Problem der Entstehung des Ekg. s verknüpft. Wir wissen bisher nicht mit voller Gewissheit, ob die Herzaktionsströme infolge der Reizbildung und -ausbreitung oder der Aktion selbst entstehen. Wir wollen jedoch feststellen, dass bei einem Frühgeborenen, das bei der Geburt



Fig. V. E. G. Geburtsgewicht 2030 g. 4 Wochen alt. Mit ↓ bezeichnet, eine im Atrioventrikularknoten entstandene Extrasystole. Darauf folgt eine kompensatorische Pause.

1200 g wog, den ersten Tag seines Lebens ohne irgendwelche Pflege neben der an der Geburt gestorbenen Mutter gelegen hatte und danach eine Woche bei fremden Leuten untergebracht war, ehe es schliesslich in unsere Klinik geriet, die Temperatur, wenn sie im Verlauf der ersten Lebenswoche gemessen wurde, niemals über 32° gestiegen war, dass das erwähnte Frühgeborene trotzdem am Leben blieb und bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres in der hiesigen Klinik gepflegt wurde. Unter extrem ungünstigen Bedingungen vermochte dies Kind also sein Leben zu bewahren, was meines Erachtens von einer grossen Lebenskraft und Widerstandsfähigkeit bei demselben zeugt. Bei diesem Kinde waren die Zacken des Ekg. s gleich im Beginn gut differenziert und hoch, bedeutend höher als bei irgendeinem andern im gleichen Alter untersuchten Kinde. Die erste Registrierung wurde am

neunten Lebenstage vorgenommen. Die oben angeführte Beobachtung erhellt meines Erachtens besser als aus einer grossen Menge Zahlen und den Mittelwerten aus den nachstehenden Figuren, in denen wir folgendes darstellen: I. das Ekg. des Falles, bei dem die Zacken am kleinsten waren, und das Ekg. von dem obenerwähnten, 1200 g schweren Kinde; II. die Entwicklung des Ekg. s während des ersten Lebensjahres.

Die in Fig. II von uns dargestellte Entwicklung des Ekg. s während des ersten Lebensjahres zeigt, dass bei der I. Ableitung die negative S-Zacke immer kleiner wird, während sich das R der ersten Ableitung gleichzeitig vergrössert. Bei der II. und III. Ableitung wird R im Verlauf des ersten Lebens-



Fig. VI. P. E. G. Geburtsgewicht 2020 g 18 Tg. alt. An dem mit ↓ bezeichnetem Punkte geht sich der Sinusrhythmus in einen schnelleren Kammerrhythmus über.

jahres erheblich grösser. Diese Veränderung des Ekg. s dürfte wenigstens zum grossen Teil auf der allmählich erfolgenden Erstarkung der linken Herzhälfte im Vergleich zur rechten und der durch diesen Vorgang bedingten Drehung der elektrischen Achse des Herzens beruhen. JUNDÉLL und STENSTRÖM haben an ihrem aus Ausgetragenen und Frühgeborenen zusammengesetzten Material nachgewiesen, dass der Winkel α sich von dem nach der Geburt konstatierten Mittelwert 130° im Laufe des ersten Lebensjahres bis auf den Mittelwert 48° vermindert. Die Verkleinerung erfolgt während der ersten Monate rascher, dann im Alter von 6—10 Monaten langsamer und gegen Ende des ersten Lebensjahres, vermutlich mit der Zunahme der Bewegungen des Kindes, wiederum schneller. Bei den Frühgeborenen meines Materials konstatierten wir im Verlauf der ersten Lebenswoche oft Werte, die nie-

driger sind als die im Material der zuletzt erwähnten Forscher vorkommenden Werte. Ein α -Winkel von 100° beim neugeborenen Frühgeborenen ist in unserm Material keine Seltenheit, obwohl wir auch Winkel von bis zu 165° festgestellt haben. Der niedrigste Wert, den wir während der ersten Lebenswoche konstatierten, betrug 70° . An Hand unseres Materials scheint es, als ob die Linksdrehung der elektrischen Achse bei Frühgeborenen im allgemeinen langsamer stattfindet, als aus den Werten von JUNDELL und STENSTRÖM hervorgeht. Als Beispiel hierfür erwähnen wir die Werte des Winkels α des in Fig. II dargestellten Ekg. s sowie die Werte von der Zwillingschwester dieses Kindes.

17.V.	100°	100°
7.VI.	90°	100°
26.VII.	85°	90°
16.X.	85°	90°
13.XII.	85°	85°
11.IV.	85°	85°

Weil die von uns konstatierte Drehung der elektrischen Achse, wie aus den obigen Beispielen erhellt, oft sehr langsam erfolgt, gleichzeitig jedoch die Zacken kräftig zunehmen wie in dem von uns wiedergegebenen Falle S. S., wo R II auf das Vierfache, R III auf das Doppelte anwächst, glauben wir nicht, dass diese Verstärkung der Zacken einzig und allein auf der Änderung der Kraftverhältnisse der Herzhälften bei den Frühgeborenen, noch auch, wie oben erwähnt, auf Haut-eigentümlichkeiten beruht, sondern möchten am ehesten annehmen, dass sie mit der im Herzmuskel und seiner Aktion stattfindenden Entwicklung zusammenhängt.

Wir wollen nun zur Betrachtung der in unserm Material vorkommenden Unregelmässigkeiten in der Reizbildung und -leitung übergehen. (Fig. III—IX). Wenigstens in 17 Fällen unter den 45 von mir untersuchten Frühgeborenen erscheint vorübergehend eine Unregelmässigkeit im Ekg., Extrasystolen in 10 Fällen und ausserdem sehr häufig gespaltene Vorhofszacken und Knotenbildungen sowie Nebenzacken im Kammer-

komplex. Auch die negativen P- und T-Zacken sind keine Seltenheiten. Alle diese Unregelmässigkeiten sind in der Regel schon während der zweiten Registrierung verschwunden, können aber gelegentlich auch rezidivieren sowohl in derselben als auch in irgendeiner andern Form. Diesen Unregelmässigkeiten gemeinsam ist, was auch alle früheren Forscher betonen, dass sie auch bei solchen Kindern, bei denen man am Herzen

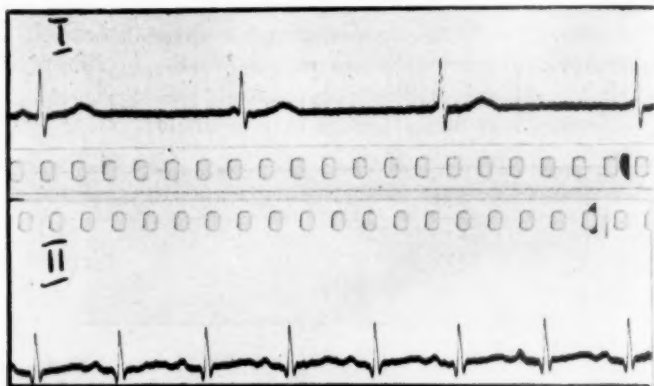


Fig. VII. L. L. Geburtsgewicht 2020 g. 3 Mon. alt. Bei der I. Ableitung werden die Vorhöfe und die Kammern in verschiedenem Takt gereizt. Der Atrioventrikular-Kammerrhythmus etwas schneller als der Vorhofsrythmus, so dass sich die P-Zacke dem QRS-Komplex nähert und schliesslich damit verschmilzt. Die beiden Rhythmen langsamer als der bei der II. Ableitung wieder auftretende normale Sinusrhythmus. Etwa eine Woche später wurde konstatiert, dass Pat. beim Essen leicht ermüdet und atemlos wird. Beim Anstieg des Gewichtes Stillstand.

mit andern Mitteln nichts Pathologisches nachweisen kann, sowie auch unbekümmert um alle kleinen nachweisbaren Gelegenheitsinfektionen ganz willkürlich irgendwann auftreten und während der nächsten Untersuchung bereits wieder verschwunden sind. Man darf sie also wohl als beinahe physiologische, zur Herztätigkeit des Frühgeborenen und auch des ausgetragenen Neugeborenen gehörige Erscheinungen ansprechen. Weil nun eine derartige Unregelmässigkeit so oft angetroffen wird, trotzdem die Ekg.-Wiedergabe im allgemeinen eine ganz kurze Zeit, nur einige Minuten dauernde Registrie-

rung der Herzaktion darstellt, kann man wohl annehmen, dass die oben angeführten Störungen in der Reizbildung und -leitung des Frühgeborenen-Herzens sehr gewöhnliche Vorkommnisse sind. Wenn wir diese Unregelmässigkeit der Herztätigkeit mit der Tätigkeit eines andern eine Automatie darbietenden Organes — des Atmungszentrums — vergleichen, gewahren wir eine deutliche Analogie. *Beide funktionieren beim Frühgeborenen oft unregelmässig.*

Wenn wir in der Literatur nachprüfen, wann bei Erwachsenen Veränderungen der obenerwähnten Art in der Herzreizleitung vorkommen, bemerken wir, dass als eine neben andern Ursachen der vorübergehende Sauerstoffmangel erwähnt wird. (WENCKEBACH und WINTERBERG). MALI und RÄIHÄ haben nachgewiesen, dass die Maschen des Kapillarnetzes sowohl im Gehirn als in der Leber des Frühgeborenen umso weiter sind, je kleiner das Kind zur Welt gekommen ist. Eine derartige Unentwickeltheit des Blutgefässsystems verursacht unbestreitbar wenigstens einen vorübergehenden Sauerstoffmangel in den Geweben. Es ist also möglich, dass ein Teil der am Neugeborenenherzen nachweisbaren Störungen in der Reizleitung und -bildung die Folge einer mangelhaften Entwicklung des Blutgefässsystems im Herzmuskel ist. Was die Ursachen der Extrasystolien anbelangt, so können dieselben mannigfachster Art sein. Wenn wir die toxischen, infektiösen, im Zusammenhang mit Herzläsionen, sowie die bei den verschiedenen psychischen Störungszuständen, Hysterie, Neurasthenie u. s. w. auftretenden Extrasystolien ausschliessen, bleiben zwei Gruppen übrig, nämlich die reflektorischen, wie die beim Husten, Schlucken u. a. vorkommenden und die durch Veränderungen der Herzstellung bedingten Extrasystolen. Die letzterwähnten Ursachen bewirken vermutlich, dass bei der elektrokardiographischen Registrierung der Herztätigkeit des Frühgeborenen und des ausgetragenen Neugeborenen so häufig Extrasystolien erscheinen. Die Stellung des Zwerchfells schwankt, wie wir wissen, beim Säugling je nach dem Füllungszustand der Bauchhöhle innerhalb sehr weiter Grenzen. Röntgenologisch haben wir die Stellung des Herzens und ihre Ver-

änderungen im Zusammenhang mit der Füllung des Magens verfolgt und konstatiert, dass das Herz, wenn der Magen z.B. mit Sauerstoff gefüllt wird und das Zwerchfell aus diesem Grunde steigt, fast in die Horizontalstellung verschoben werden kann. Beim Registrieren des Ekg. s gelegentlich dieser Versuche liessen sich indessen experimentell keine Extrasystolen provozieren.

Zusammenfassung: Verf. referiert die bei der Registrierung des Ekg. s von 45 Frühgeborenen erzielten Resultate. Das Ekg. ist bei einem und demselben Kinde wiederholt in der Woche registriert und die Veränderung des Ekg. s in manchen Fällen mehrere Monate hindurch verfolgt worden.

Es wird festgestellt, dass es kein typisches s. g. Frühgeborenen-Ekg. gibt, dass aber beim Frühgeborenen oft beim Älterwerden des Kindes eine Vergrösserung der Ekg.-Zacken konstatiert wird. Es wird angenommen, dass diese Erscheinung zum Teil auf einer Änderung der Kraftverhältnisse der Herzhälften, zum Teil auf der im Herzmuskel selbst stattfindenden Entwicklung beruht.

Beim Frühgeborenen ist der Winkel α während der ersten Lebenswochen oft kleiner als der bei ausgetragenen Neugeborenen fest-

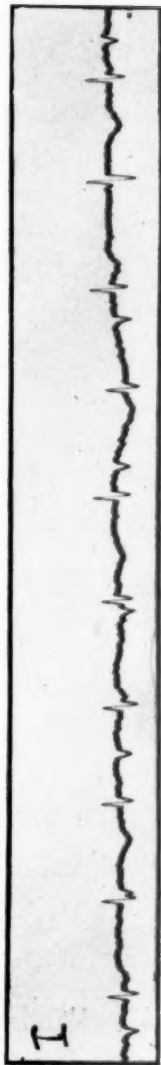


Fig. VIII. Von demselben Kind wie die vorige Fig., aber 3 Tg. später. Der Atrioventrikular-Kammerrhythmus schneller als der Vorhofsrhythmus. Die Vorhofszacken bei der I. und II. Ableitung negativ. Die gewöhnliche normale Vorhofszacke fehlt. (Vrgl. die von BERGHARD und WUNSELIICH publizierten interpolierten Extrasystolen.) Einige Tage später wird bei dem betreffenden Kinde wieder ein völlig normales Ekg. festgestellt. Derartige Extrasystolen kommen in unsern Kurven relativ häufig vor. Vrgl. auch GÉRAUDEL: La double commande intégrale.

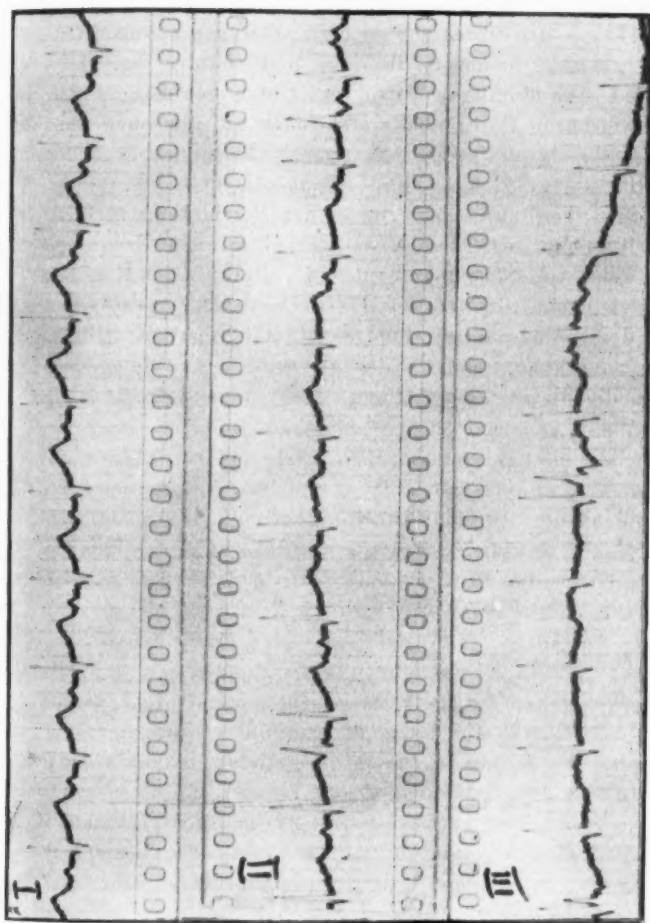


Fig. IX. 1 P. Geburtsgewicht 1030 g. 1 Mon. alt. Bei der II. und III. Ableitung treten Kammer-extrasystolen-artige Zacken auf. (Vergl. LOXDE). Diese Zacken erscheinen jedoch bei der III. Ableitung zweimal in dem S-T-Intervall des Normalrhythmus, also in der Refraktärphase des Herzmuskels. Die Entstehung dieser Zacken lässt sich also vielleicht durch die Annahme erklären, dass irgendwo in einem von dem normalen Reiz blockierten Teil des Herzmuskels eine selbständige Reizbildung auftritt. Als Vorhofszacken können dieselben wohl kaum gelten. Einen ekstrakardialen Ursprung dieser Zacken halte ich für unwahrscheinlich.

gestellte Mittelwert, und beim Älterwerden des Kindes erfolgt die Verkleinerung des betreffenden Winkels langsamer als bei den rechtzeitig Geborenen.

Bei 17 von den untersuchten Frühgeborenen kommen Unregelmässigkeiten in der Reizbildung und -leitung vor. Dieselben sind sehr flüchtiger Natur und treten unabhängig von den nachweisbaren Gelegenheitsinfektionen auf und ohne, dass an der Herztätigkeit des Kindes sonst etwas Pathologisches festgestellt werden kann.

Es wird vermutet, dass die in der Reizbildung vorkommenden Unregelmässigkeiten teilweise reflektorischen Ursprungs sind, teilweise von Schwankungen in der Stellung des Herzens, teilweise vielleicht von den für das Frühgeborene spezifischen Struktur des Herzmuskels und des Herzblutkreislaufs herrühren. Von den zwei letzterwähnten Ursachen wird angenommen, dass sie auch die in der Reizleitung auftretenden Störungen bedingen.

Literatur.

- BURGHARD u. WUNNERLICH: Zeitschr. f. Kinderh. 45. 1928. S. 56. — DOXIADIS: Ebende 41. 1926. S. 24. — GÉRAUDEL: Arch. d. malad. d. coeur 1934. S. 526. — HECHT: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 11. 1913. S. 329. — HEUBNER: Monatschr. f. Kinderh. 7. 1909. S. 6. — JUNDÉLL u. STENSTRÖM: Acta Paediatrica 12. 1931—32. S. 113. — LONDE: Am. J. Dis. Child. 21. S. 247. 1932. — MALI u. RÄIHÄ: Acta Paediatrica. — NOEGGERATH: Zeitschr. f. Kinderh. 6. 1913. S. 396. — SEHAM: Am. J. Dis. Child. 21. 1921. S. 247.

Apparat zur Bestimmung des Atmungsgaswechsels beim Frühgeborenen und beim Säugling.

Von

C.-E. RÄIHÄ.

In einer Arbeit, die ich zusammen mit SALMI ausführte, setzten wir voraus, dass der beim Frühgeborenen nachgewiesene, im Vergleich zum ausgetragenen Neugeborenen niedrige Stoffwechsel von einer mangelhaften Oxydation in den Zellen des Frühgeborenen herrührt. Wir nahmen an, die unvollständige Verbrennung beruhe darauf, dass das Kapillargefässnetz beim Frühgeborenen unentwickelt und die Sauerstoffdiffusion aus den grossen Maschen des Kapillargefässnetzes in die Gewebe erschwert ist. Bei einer späteren, gemeinsam mit MALI ausgeführten Arbeit wiesen wir nach, dass die Maschen des Kapillargefässnetzes beim Frühgeborenen umso weiter sind, je kleiner das Frühgeborene zur Welt gekommen ist. Zwecks Fortsetzung dieser Untersuchungen betreffs der Physiologie des Frühgeborenen war es unerlässlich, sich mit dem Stoffwechsel des Frühgeborenen persönlich vertraut zu machen. Bei Beurteilung eines jeden Einzelfalles war es wünschenswert, dass ausser dem Sauerstoffverbrauch auch die Bildung und Ausscheidung der Kohlensäure bestimmt werden könnten. Zur Bestimmung des Gaswechsels bei Säuglingen sind sowohl auf dem PETTENKOFER-VOIT- wie auf dem REGNAULT-REISET-Verfahren basierende Apparate benutzt worden. Da wir, wie gesagt, die Absicht hatten, nicht nur den Sauerstoffverbrauch sondern auch die Kohlensäureausscheidung zu bestimmen, mussten wir unsere Zuflucht also zu dem letzteren System nehmen. Unter An-

wendung dieses Verfahrens sind früher zahlreiche Untersuchungen bei Säuglingen ausgeführt worden (BENEDICT und TALBOT, HOWLAND, ROLLY, SCHLOSSMANN und MURSCHHAUSER. Einen derartigen Apparat für Stoffwechselbestimmungen fertig zu kaufen, kam jedoch wegen der hohen Preise nicht in Frage, und nach den in der Literatur vorkommenden Beschreibungen war auch der Gebrauch dieser Apparate sehr umständlich und verlangte die Mitwirkung mehrerer Personen. Die grösste Schwäche und Fehlerquelle der nach dem REGNAULT-REISET-Prinzip konstruierten Apparate dürfte in den zumal bei kurzdauernden Versuchen im Innern des Apparates stattfindenden Temperaturschwankungen liegen. Diesen Übelstand beabsichtigten wir dadurch zu verhüten, dass wir unsern Apparat als Thermostaten einrichteten, dessen Temperatur etwas oberhalb der Zimmertemperatur gehalten wurde, und in welchem man die Temperatur bis auf 30—35° steigern konnte, so dass sich die Stoffwechselbestimmungen selbst bei kleinen Frühgeborenen ausführen liessen, ohne dass man sich spezieller Heizvorrichtungen zu bedienen brauchte, und ohne dass die Temperatur des Frühgeborenen während des Versuches zu sinken vermochte. In den REGNAULT-REISET-Apparaten lässt sich der Sauerstoffverbrauch unmittelbar mittels eines in den Apparat eingeschalteten Spirometers bestimmen; die Bestimmung der während des Versuches entstehenden Kohlensäure hingegen ist schwieriger, und gewöhnlich ist das Wägeverfahren dazu benutzt worden. Weil sich das in den letzten Jahren von KAUKO entwickelte Kohlensäure-Analysenverfahren für unsere Zwecke gut zu eignen schien, und weil sich die Ausführung der Versuche bei Anwendung dieser Methode bedeutend vereinfachte, beschlossen wir, besagtes Verfahren bei unserm Stoffwechselapparat praktisch zu verwerten. Ich möchte bei dieser Gelegenheit Herrn Prof. KAUKO und seinen Assistenten meinen Dank aussprechen für die grosse und unermüdliche Unterstützung, die ich fortlaufend sowohl bei Planlegung des Apparates als auch auf dessen experimentellem Stadium empfangen habe. Der Stoffwechselapparat, dessen Konstruktion ich in diesem Zusammenhang erläutern werde, ist nach meinen Anweisungen

von der Firma Santasalo-Sohlberg, A. G., Helsinki, gebaut worden.

Die Anordnung der eigentlichen Respirationskammer und der Vorrichtungen zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauches gehen aus Abb. I und II hervor. Sie sind nach den von BENEDICT geschilderten allgemeinen Grundlagen des Universalrespirationsapparates konstruiert.

Aus der Abbildung erhellt, dass die Respirationskammer A und der untere Teil des Apparates, B, in dem sich die Adsorptionsflaschen und das Sauerstoffspeisungsspirometer befinden, in einen gemeinsamen Mantel eingeschlossen sind. Der Mantel wird von einem aus dünnem Kupferblech hergestellten Wasserreservoir gebildet. Die Innenfläche des Mantels ist gewellt, um eine möglichst grosse Oberfläche zu erzielen. Die Entfernung der Kupferplatten voneinander beträgt ca. 4 cm. Auf dem Boden des Mantels ist, eingeschlossen in eine mit Kupferblech belegte Röhre, ein elektrischer Widerstand untergebracht, mit dessen Hilfe der Wassermantel auf die gewünschte Temperatur erwärmt werden kann. In der Zwischenwand des Apparates befindet sich ein Wärmeregulator, der den durch die Heizungswiderstände verlaufenden elektrischen Strom automatisch schliesst, wenn die Temperatur unter den gewünschten Grad sinkt. Das Dach der Respirationskammer A bildet ein aus einer doppelten Kupferplatte hergestellter, auf zwei Scharnieren gleitender Deckel. Die Deckelplatten sind ebenfalls 4 cm voneinander entfernt, und zwischen den Platten ist Luft. Die Ränder des Deckels sinken, wenn der Deckel geschlossen wird, in einen in den Mantelwänden befindlichen, 3 cm tiefen Falz, der mit Glyzerin gefüllt ist, also die Respirationskammer luftdicht abschliesst. Durch Erheben des an dem Deckel befestigten Handgriffes lässt sich der Deckel mit einem Ruck öffnen. In dem Deckel befinden sich ein rundes, aus doppeltem Glas hergestelltes Fenster von 17 cm Durchmesser, von dem aus man den Zustand des Kindes während des Versuches verfolgen kann, ein Hygrometer, ein Thermometer und ein Ventil, das sich öffnet, wenn der Deckel geschlossen wird, so dass sich der in der Respirationskammer beim Schliessen des

Deckels entstehende Überdruck leicht auszugleichen vermag. Die eigentliche Respirationsskammer ist 41 cm hoch, 92 cm lang und 39 cm breit, und von dort führt ein Rohr nach einer Pumpe, welche die aus der Kammer kommende Luft durch die Adsorptionsflaschen drückt. Es sind zwei hintereinandergeschaltete, 2 l fassende, schmale und hohe Schwefelsäureflaschen vorhanden, an deren beiden Enden sich je eine leere Schutz-

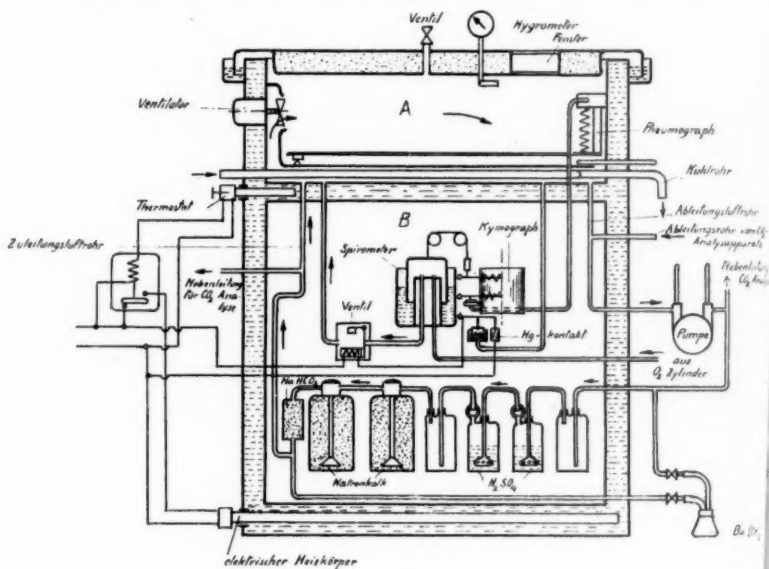


Abb. I.

flasche befindet. Auch die Natronkalkflaschen sind zwei an Zahl. Sie fassen 7 l und sind ebenfalls hintereinandergeschaltet. Durch ein von dem Hals der Natronkalkflasche abgehendes Rohr wird die Luft zum Teil zwecks CO_2 -Kontrolle durch eine $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Flasche und durch ein NaHCO_3 -Filter in die Respirationsskammer zurückgeleitet. Die in die Respirationsskammer zurückströmende Luft verläuft, bevor sie in die eigentliche Kammer gelangt, längs einer Kühlwasserröhre im Innern des Kammerbodens, wodurch es gelingt, die in dem

Kinde während des Versuches erzeugte Wärme dauernd aus der Respirationskammer zu entfernen und die Kammertemperatur somit konstant zu halten. Die Wasserkühlung wird vor Beginn des Versuches so reguliert, dass die Temperatur während des Versuches möglichst gleichmässig bleibt. Die in die Kammer eingeschlossene Luft wird fortwährend mittels eines in der Kammerwand befestigten Ventilators gemischt, welcher letzterer ausserdem die aus den Adsorptionsröhren kommende Luft unter dem Zwischenboden hervor in die Respirationskammer

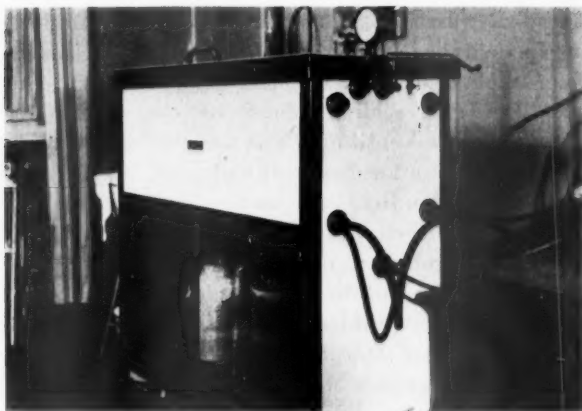


Abb. II.

saugt. Wie bereits erwähnt, befinden sich die Adsorptionsflaschen in dem unteren Teil B des Apparates, dessen Temperatur dauernd die gleiche bleibt wie diejenige der eigentlichen Respirationskammer. Die Vorderwand des unteren Teiles des Apparates wird von Doppeltüren aus Glas gebildet, die eine ca. 2 cm dicke Luftschicht zwischen sich fassen. In diesen unteren Schrank B ist ausserdem das Spirometer verlegt, das durch ein elektromagnetisches Ventil die Respirationskammer mit Sauerstoff speist. Das Spirometer wird aus einer ausserhalb des Apparates befindlichen Sauerstoffbombe gefüllt. Das Sauerstoffgas in dem Spirometer ist mit Wasserdampf gesät-

tigt. Das Sinken des Spirometerschwimmers wird mittels einer Schreibfedervorrichtung auf das berusste Papier eines Kymographen registriert. Das in das Spirometer eingeschlossene Sauerstoffgas befindet sich im Gleichgewicht mit dem Druck der Aussenluft, weil der untere Teil B des Apparates durch in seiner Wand angebrachte Löcher mit der Aussenluft in Verbindung steht und der Spirometerschwimmer überdies mit dem über einen Exenter gleitenden Gegengewicht genau im Gleichgewicht ist. Die Sauerstoffspeisung wird folgendermassen angeordnet: Ein relativ kurzes und weites Rohr verbindet die Respirationskammer mit einer kleinen spirometerartigen Vorrichtung, auf deren Schwimmer ein Hebelarm ruht, der beim Sinken des Schwimmers einen Quecksilberkontakt schliesst. Der sich schliessende elektrische Strom öffnet ein elektromagnetisches Ventil und lässt aus dem Spirometer Sauerstoff in die Respirationskammer eintreten, bis der Druck in der Kammer auf die Höhe des äusseren Luftdruckes gestiegen ist. Die Sauerstoffspeisungsvorrichtung reagiert sehr empfindlich. Beim Kontrollieren des Apparates wurde festgestellt, dass, wenn aus der ca. 150 l fassenden Respirationskammer 10 ccm Luft entfernt werden, eine entsprechend grosse Sauerstoffspeisung aus dem Spirometer erfolgt. Bei der Ausführung von Versuchen verwenden wir im Spirometer einen Überdruck von 2 mm Quecksilber. Die elektromagnetische Regulierungsvorrichtung für die Sauerstoffspeisung erhellt aus Abb. III. Beim Ausführen von Gaswechselversuchen liegt die Versuchsperson in einem Korb, dessen eine Ende auf einer messerscharffen Unterlage ruht und dessen andere Ende an einem Pneumographen befestigt ist, so dass die Bewegungen des Kindes während des Versuches mittels einer Vorrichtung nach Art des in Abb. III wiedergegebenen Schwimmers auf dasselbe berusste Papier wie der Sauerstoffverbrauch der Versuchsperson gezeichnet werden. Die den Kymographen bedienende Uhrwerk kann von ausserhalb des Apparates in Gang gesetzt werden, ohne dass man die Türen des unteren Schrankes B zu öffnen braucht. Dies ist deswegen vorteilhaft, weil auf diese Weise der ganze Versuch ausgeführt werden kann, ohne dass

sich die Temperatur im Innern des Apparates auch nur für einen Augenblick ändert.

Die Kohlensäurebestimmung wird folgendermassen ausgeführt: Ein Teil der durch die Adsorptionsflaschen streichenden Luft wird vor der Kohlensäureadsorption und abermals nach der Adsorption durch den KAUKOSCHEN Kohlensäure-Analysenapparat geleitet und auf diese Art das Kohlensäureprozent sowohl vor wie nach der Adsorption bestimmt. Mittels einer Gasuhr, die in das nach der Pumpe führende Rohr eingeschaltet ist, wird ausserdem die während des Versuches durch die

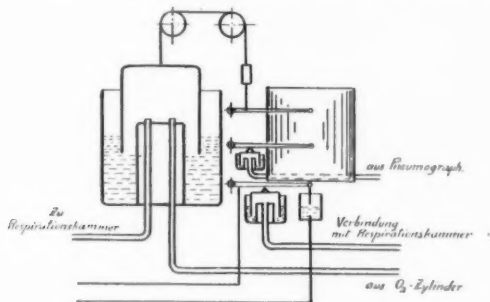


Abb. III.

Adsorptionsflaschen strömende Luftmenge bestimmt. Da wir somit die Grösse der Ventilation und das CO_2 -Prozent zu beiden Seiten der Adsorptionsflaschen sowie das Volumen der Respirationskammer und das CO_2 -Prozent der daselbst befindlichen Luft bei Beginn und am Ende des Versuches kennen, können wir die CO_2 -Produktion der Versuchsperson leicht berechnen.

Ich will in diesem Zusammenhang weder KAUKOS Kohlensäure-Analysenverfahren noch dessen theoretische Grundlage im einzelnen erörtern. Diese Umstände erhellen aus den zahlreichen aus KAUKOS Laboratorium hervorgegangenen Publikationen. Ich begnüge mich damit, in Kürze nur die von mir benutzten Vorrichtungen zu erläutern. Das Kohlensäureprozent in dem zu analysierenden Gasgemisch wird potentiomet-

risch unter Verwertung der Chinhydronmethode bestimmt. Das Verfahren gründet sich darauf, dass das zu analysierende Gasgemisch durch eine bekannte Bikarbonatlösung geleitet wird, bis sich Gleichgewicht eingestellt hat, und dass man hierauf den pH der Bikarbonatlösung unter Verwendung der Chinhydronmethode bestimmt. Um fortlaufend Bestimmungen in der Bikarbonatlösung (KAUKO und CARLBERG) ausführen zu können, muss die Lösung ununterbrochen erneuert und die Entstehung des Gleichgewichtes dadurch gefördert werden,

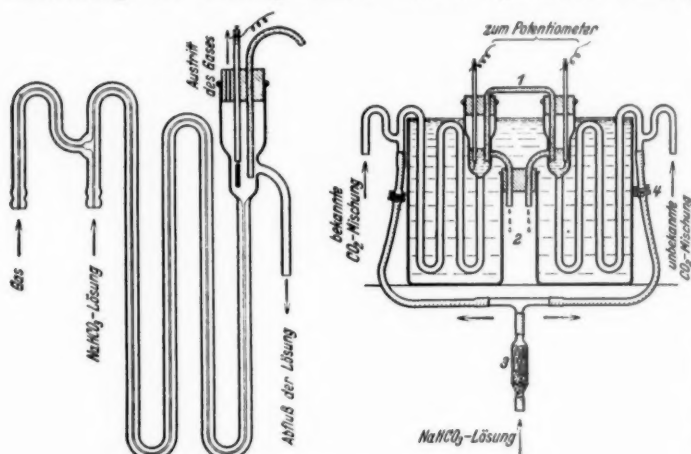


Abb. IV. Nach KAUKO und CARLBERG.

dass man das Gasgemisch und die Bikarbonatlösung gleichzeitig durch ein Kapillarrohr leitet. Der Bau des Analysenapparates erhellt aus Abb. IV. Die Bikarbonatlösung strömt in den Röhren mit einer Geschwindigkeit von ca. 2 cm in der Stunde, nachdem sie zunächst mit Chinhydron gesättigt ist. Da in den Röhren gleichzeitig das zu analysierende Gas strömt, teilt sich die Bikarbonatlösung in kleine, von Gas umgebene Tröpfchen, und das Gleichgewicht wird schon auf dem Wege nach dem Elektrodengefäß erreicht. Es ist festgestellt, dass sich das Chinhydron im Bikarbonatlösungsstrom anfangs verändert. Die davon herrührenden Schwierigkeiten lassen sich durch Gebrauch

der in Abb. IV b dargestellten Versuchsanordnung umgehen. Es werden zwei Elektroden verwendet; durch die eine derselben wird das zu analysierende Gas, durch die andere (eine) 100 %ige Kohlensäure geleitet. Bei unserm Apparat benutzen wir drei Elektroden: durch die erste strömt die aus der Respirationsskammer kommende Luft, bevor die CO_2 daraus adsorbiert ist, durch die zweite 100 %ige CO_2 und durch die dritte die nach der Kohlensäureadsorption in die Respirationsskammer zurückkehrende Luft. Durch sämtliche drei Vorrichtungen wird die gleiche mit Chinhydrin gesättigte Bikarbonatlösung geleitet. Potentialunterschiedsbestimmungen lassen sich auf diese Art fortlaufend ausführen, und aus den fertig berechneten Tabellen kann das Kohlensäureprozent des zu analysierenden Gasgemisches unmittelbar festgestellt werden. Die Exaktheit der von uns benutzten Apparate hat $\pm 2\%$ betragen.

Mittels der Alkoholverbrennung ausgeführte Kontrollbestimmung.

Volumen von Respirationsskammer + Adsorptionsflaschen 150 l.					
Temperatur zu Beginn des Versuches	in der Respirationsskammer A				27.8 C.
" " " "	im unteren Schrank				B 25.4
" am Ende " "	in der Respirationsskammer A				27.7
" " " "	im unteren Schrank				B 27.5

Luftdruck zu Beginn und am Ende des Versuches nebst Korrektur 766.6 mm Hg.

Feuchtigkeit in der Respirationsskammer zu Beginn 76 %.

" " " " am Ende 80 %.

Während des Vers. durch die Adsorptionsflaschen geströmte Gasmenge 180 l.

Das Kohlensäureprozent steigt in der aus der Respirationsskammer kommenden Luft im Laufe des Versuches von 0.474 % auf 0.642 %. In der in die Respirationsskammer zurückkehrenden Luft beträgt es dauernd 0.014 %.

Menge des verbrannten Äthylalkohols 1.38 ccm (99 % Alkohol). Zur Verbrennung derselben sind 1.59 l Sauerstoff erforderlich, und bei der Verbrennung entstehen 1.06 l Kohlensäure.

Bei der Analyse sind nachweislich 1.66 l Sauerstoff verbraucht und 1.09 l Kohlensäure entstanden.

Literatur.

- BENEDICT: Handb. d. biol. Arbeitsmet. Teil IV. Abt. 10.
BENEDICT und TALBOT: The phys. of the new-born infant. Washington 1915.
ROLLY: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 155. 1921.
NIEMAN: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 11. 1911.
SCHLOSSMANN und MURCHHAUSER: Biochem. Ztschr. 14. 1908.
KAUKO und CARLBERG: Ztschr. f. anal. Chem. 102. 1934.
-

Die Aetiologie des Pylorusasmus (hypertrophische Pylorusstenose Typus Hirschsprung.)

Von

Dr. T.J. HALBERTSMA.

Wer über das Entstehen des Pylorusasmus¹ bei Säuglingen nachdenkt wird bald bemerken, dass hier eine sehr eigenartige Situation vorliegt, die in der menschlichen Pathologie einzig dasteht. Es handelt sich hier um ein neugeborenes Kind, an welchem bei der Geburt und in den ersten drei bis vier Lebenswochen, kein einziges Anzeichen an einer Anomalie zu finden ist; doch plötzlich beginnt es zu brechen. Dieses Erbrechen wird immer heftiger, und wenn das Kind einige Zeit später operiert wird oder unglücklicherweise stirbt, so findet man einen starkverdickten Pylorusmuskel mit einem so engen Durchgang, dass selbst eine eingeführte dünne Sonde kaum passieren kann.

Ist diese Verdickung des Pylorusmuskels nun in den ersten Lebenswochen entstanden oder war sie schon bei der Geburt vorhanden?

Es scheint mir, dass alle bestehenden Theorien uns diese Erscheinungen nicht vollkommen befriedigend erklären können. Stets sind es die ersten symptomlosen Lebenswochen, die bei unseren Erklärungsversuchen Schwierigkeiten bereiten.

Die Annahme einer angeborenen Hypertrophie des Pylorusmuskels kann unmöglich zutreffend sein, weil diese Auffassung

¹ In diesem Artikel wurde unter Pylorusasmus die mit Muskelhypertrophie einhergehende Form verstanden; es scheint mir nicht ratsam wegen des Bestehens eines äusserst seltenen »einfachen Pylorusasmus« diesen gangbaren Namen durch einen anderen, viel längeren zu ersetzen.

nicht verständlich machen kann, weshalb die ersten Lebenswochen ohne irgendwelche Symptome verlaufen. Ebenso wenig hilft uns die Theorie weiter, dass durch einen primären Spasmus die Verdickung des Pylorus sekundär, infolge einer Arbeitshypertrophie, auftreten würde, weil man dann wieder erklären müsste, warum dieser Spasmus entstanden ist.

Ich werde nun im Folgenden zu beweisen versuchen, dass auf diese Frage eine eindeutige Antwort gegeben werden kann, weil meines Erachtens Pylorospasmus mit Sicherheit als eine angeborene Missbildung aufgefasst werden muss, und zwar primär nicht als Missbildung der Muskulatur, sondern des Canalis Pyloricus.

Ich muss damit beginnen, die vor einigen Jahren in den Acta Pædiatrica erschienene Mitteilung von meinen beiden Landsmännern MEUWISSEN und SLOOFF¹, in ihr Gedächtnis zurückzurufen. Es wurde über eine neue röntgenologische Methode zur Erkennung von Pylorospasmus berichtet. In ihrem mit zahlreichen Abbildungen versehenen Artikel beschrieben die Autoren, wie sie bei einer grossen Anzahl von gesunden Kindern und Kindern mit Pylorospasmus nach Einführung einer kleinen Menge Bariumbrei, Röntgenphotos des Pyloruskanals so anzufertigen wussten, dass schliesslich der Kanal in senkrechter Richtung getroffen wurde; so konnten sie dessen Länge in mm ausdrücken.

Hierbei stellte sich heraus, dass der Kanal bei normalen Kindern stets kurz, nur einige mm lang war, dagegen bei Kindern mit Pylorospasmus stets verlängert und ausserdem enger war. Sie konnten sogar eine bestimmte Grenze von 6 mm angeben, darüber hinaus wurde Pylorospasmus wahrscheinlich, weil alle Kinder mit diesem Leiden einen Kanal, der länger als dieses Mass war, besaßen.

Interessant war es nun, dass der Kanal nach der Operation wohl weiter geworden war, doch seine überdurchschnittliche Länge behalten hatte. Selbst bei einem Kind, dass vor fünf Jahren operiert wurde, konnte dieser abnormal lange Kanal noch nachgewiesen werden.

¹ MEUWISSEN und SLOOFF: Acta Pædiatrica. XIV. 19 [1932].

Wir sehen also in diesen Untersuchungen die Bestätigung einer Wahrnehmung, die auch schon von pathologisch-anatomischer Seite gemacht worden war, die jedoch in den Schilderungen der Befunde zu wenig hervorgehoben wurde. Bei der geringen Anzahl von Obduktionen an verstorbenen Pylorospasmuspatienten, ist es vollkommen begreiflich dass diese Verlängerung des Pyloruskanals wenig beachtet wurde. Doch sehen wir dessen Verlängerung beispielsweise sehr deutlich auf dem bekannten Bild in dem Lehrbuch von Finkelstein abgebildet. Überdies konnte Dr. SLOOFF¹ mir noch an einigen Obduktionspräparaten von einem operierten und einem nicht operierten Kinde diese Verlängerung zeigen.

Unbekannt blieb die interessante Feststellung, dass der Kanal nach der Genesung verlängert blieb, sowohl bei operierten, als auch bei nicht operierten pylorospastischen Kindern. Die Patholog-Anatomen hatten wahrscheinlich wenig Gelegenheit, diesen wichtigen Befund zu erleben.

Hieraus ersieht man ohne weiteres, dass diese Verlängerung des Kanals nicht die eventuelle Folge eines Spasmus oder einer Muskelhypertrophie sein kann, wie einige vielleicht annehmen könnten, sondern doch ein Anlagefehler dieser Kinder sein muss.

Weiter machten diese Verfasser eine sehr eigenartige Beobachtung bei einem zweieinhalb Wochen alten Kind, das bei der Operation einen nur sehr wenig verdickten Pylorus gezeigt hatte. Nach dem Eingriff gab das Kind weiter die Nahrung wieder von sich, obwohl es anfangs noch gut an Gewicht zunahm. Als es später stärker brach, und man wieder Peristaltik sah, ging man fünf Wochen nach der ersten Operation, zu einer zweiten Operation über, wobei nun ein sehr stark hypertrophischer Muskel zum Vorschein kam. Nach durchschneidung dieses Muskels genas das Kind.

Die Verfasser kamen hiernach zu der Überzeugung, dass die Muskelhypertrophie sekundär aus dem Pyloruskampf entsteht und nicht angeboren ist, weil sie selbst die Dicke des Muskels in 5 Wochen in so starkem Masse zunehmen sahen.

¹ SLOOFF, persönliche Mitteilung.

Auch konnten sie oft den Pyloruskrampf stundenlang verfolgen, wenn sie bei Durchleuchtung das schmale Bariumstreifchen stets auf der selben Stelle bleiben sahen.

Unter meinen eigenen¹ Beobachtungen findet sich ein identischer Fall.

Bei einem 5 Wochen alten Kind wurde bei der ersten Operation ein mässig grosser Pylorus gefunden. Das Kind brach jedoch weiter und 15 Tage später wurde wieder Peristaltik gesehen, wonach das Erbrechen explosiv wurde, und der Mageninhalt selbst durch die Nase nach aussen kam. Eine zweite Operation folgte 25 Tage nach der ersten wobei eine sehr starke Pylorusverdickung gesehen wurde. Hierauf folgte schnelle Genesung. Ein solcher Fall von einer Rezidivoperation ist, soweit mir bekannt, nur noch von LANZ² mitgeteilt worden.

Aus dieser Beobachtung geht hervor, dass eine Muskelverdickung in wenigen Wochen, »unter unseren Augen« zustandekommen kann, sodass das Vorkommen eines angeborenen hypertrophischen Muskels im allgemeinen als unwahrscheinlich angesehen werden muss, wenn auch in seltenen Fällen bei einem neugeborenen Kinde eine Hypertrophie angetroffen wurde. Hierauf werden wir sogleich zurückkommen.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, den Befund eines beständig verlängerten Pyloruskanals, der auch nach der Operation verlängert bleibt, und die Beobachtung einer in wenigen Wochen an Dicke zunehmenden Pylorusmuskulatur, dann ist nach meiner Meinung nur eine Folgerung möglich, dass nämlich Pylorusasmus eine congenitale Missbildung ist, mit einem verlängerten und dadurch stenotischen Pyloruskanal als Hauptmerkmal, wobei sekundär durch Spasmus eine Hypertrophie des Muskels zustande kommt.

Der zu lange Kanal wird anfänglich, bei der geringen Nahrungsmenge der ersten Lebenstage, die Entleerung des Magens noch nicht erschweren.

Mit zunehmender Nahrungsmenge wird der Kanal jedoch

¹ HALBERTSMA; Over pylorospasmus, naar aanleiding van een aantal familiale gevallen. Maandschr. v. Kindergeneesk. Bd. V. 24 (1935).

² LANZ; Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1934. 1. 365.

bald seiner Aufgabe nicht mehr nachkommen können, sodass Stenoseerscheinungen auftreten. Sekundär entsteht durch Krampf des Pylorusmuskels eine Arbeitshypertrophie, die das Lumen des Kanals verengern wird, sodass die Schleimhaut sogar in Falten gelegt wird, wodurch die Verengung noch zunimmt.

In Fällen, wo schon bei der Geburt eine Hypertrophie angetroffen wurde, (wie uns einige wenige Obduktionen gelehrt haben) ist anzunehmen, dass vom Foetus in der antenatalen Periode viel Fruchtwasser getrunken wurde, mit dem selben Resultat wie nach der Geburt.

Offenbar gibt es einen *Circulus vitiosus*: durch den stenotischen, langen Kanal, entsteht Spasmus und durch den Spasmus nimmt die Stenose immer mehr zu.

Bei der Operation wird dieser *Circulus vitiosus* unterbrochen und dann muss der Muskel, zur Inaktivität gezwungen, wohl atrophisch werden. Nachher passt sich der Kanal im allgemeinen den Anforderungen einer ordentlichen Mageninhaltspassage genügend an. Hier und da zeigt sich wohl, dass der Kanal noch geraume Zeit Beschwerden bereitet, wie in dem bekannten Fall von FEER, bei dem noch 8 Monate nach der Operation ein deutlich hypertrophischer Pylorus gefunden wurde.

Das auch ohne Operation auf die Dauer dieser *Circulus vitiosus* durchbrochen werden kann, ist nur zu begreifen, wenn man annimmt, dass durch kleinere Nahrungsmengen die Spasmen ausbleiben, oder, dass bei der allgemein auftretenden Inanition, der Pylorusmuskel in einen schlechten Ernährungszustand gerät, sodass er atrophiiert. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass die älteren Kinderärzte früher bei interner Behandlung oft beobachteten, dass eine Besserung erst auftrat, wenn das Kind an seiner Inanition beinahe zugrunde gegangen war.

So betrachtet, werden die ersten 3 bis 4 symptomlosen Wochen begreiflich und kann die Erkrankung eingereiht werden in die Gruppe der angeborenen Missbildungen, die in so grosser Anzahl bei Neonati angetroffen werden. Für diese

Auffassung spricht u. a. auch das oft gleichzeitige Auftreten von anderen Missbildungen, sowie die Mehrbeteiligung des männlichen Geschlechts.

Als angeborene Missbildung muss die Krankheit auch erblich sein und überdies familiär vorkommen können.

Was die Erbllichkeit betrifft, wird es erst in den folgenden Jahren möglich sein, diese öfter nachzuweisen, weil die Personen, die in den ersten Jahren nach RAMSTEDTS Publikation (1913) operiert wurden und ihre Narbe als Diagnostikum und Erinnerungszeichen bei sich tragen, jetzt erst begonnen haben Nachkommen zu erzeugen; mündliche Überlieferungen von einem Vater oder einer Mutter, die als drei Wochen alte Säuglinge an explosivem Erbrechen gelitten haben, sind nicht ganz zuverlässig, wenn auch ein solcher Fall durch niemand geringeren, als HEUBNER mitgeteilt wurde.

Doch sind in der Literatur schon ein paar Fälle bekannt, in denen diese Konstellation vorhanden war. So in dem Fall von ASHTON¹, wo sich die Mutter 1906 wegen Pylorospasmus einer Gastro-enterostomie unterzog, der damals noch einzig möglichen Operation, welche sie überlebte. Dem Kinde wurde 1929 nach RAMSTEDTS Methode geholfen. In einer Mitteilung von CAULFIELD² ist die Rede von einem Vater, der laut einer Krankheitsgeschichte aus dem Jahre 1899 ein deutlicher Pylorospast war und intern behandelt wurde, währenddessen das erste Kind nach einer RAMSTEDT Operation starb und ein zweites Kind, laut einer Publikation im Jahre 1926 auf Pylorospasmus verdächtig war.

Noch auf andere Weise ist manchmal Erbllichkeit nachzuweisen, wenn eine Krankheit in einer Familie bei direkten Vettern und Cousinsen, oder bei Onkel und Tanten vorkommt, ohne dass zu gleicher Zeit Eltern und Kinder das Leiden zu haben brauchen.

Eine solche Beobachtung konnte ich bei zwei Haarlemschen Familien machen, wo die Krankheit gleich stark familiär vor-

¹ ASHTON. Arch. of Ped. 46. 651 (1929).

² CAULFIELD. Am. J. of Dis. of Ch. 32. 706 (1926).

kam; die Beschreibung dieser Familien M. und T. folgt weiter unten.

Von diesem *familiären Vorkommen* von Pylorospasmus kann ich sieben eigene Beobachtungen anführen, die in drei Familien mit resp. zwei, zwei und drei Fällen angetroffen wurden, und die auf die geringe totale Anzahl von 32 operierten Fällen vorkamen.

In der Familie S. wurde als erstes Kind ein Pylorospast geboren. Beide Eltern sind sehr nervens, besonders die Mutter. Die Reihenfolge der Kinder war hier wie folgt:

1. Hans, geb. 1925, Pylorospasmus.
2. Else, geb. 1927, Pylorospasmus.
3. Robert, geb. 1929, normal.
4. Adriaan, geb. 1931, normal.
5. Rudolf, geb. 1933, Pylorospasmus. Zwillinge.
6. Hanna, geb. 1933, normal.
7. Theo, geb. 1935, normal.

Die beiden ältesten Kinder in dieser Familie waren typische Pylorospasten. Bei dem fünften Kind Rudolf, einem Zwillingsskinde, (das andere war ein Mädchen), wurde der Pylorospasmus nicht erkannt, obwohl es explosiv erbrochen hatte. Es kam erst in meine Beobachtung, als sich schon ein Krankheitsbild entwickelt hatte, dass an Dekomposition mit toxischen Symptomen denken liess; übermässige Abmagerung, schlechter Turgor, eingefallene Augen, rote Schleimhäute, abwechselnd ziemlich guter und dünner, hervorspritzender Stuhl und Erbrechen. Als das Kind trotz aller Therapie starb und im Hinblick auf die Familien-Anamnese eine Obduktion vorgenommen wurde, fand man den hypertrophischen Pylorus.

Die Familie T. hat drei Kinder, wovon die zwei ältesten an Pylorospasmus litten. Die Mutter ist sehr nervens, der Vater ist gesund. Die Reihenfolge der Kinder ist folgende:

1. Alex, geb. 1925, Pylorospasmus.
2. Johan, geb. 1927, Pylorospasmus.
3. Sohn, geb. 1933, normal.

Die Familie M. hat ebenfalls drei Kinder. Der Vater ist nervens, die Mutter ist normal. Die Reihenfolge ist hier:

1. Eva, geb. 1931, Pylorospasmus.
2. Sohn, geb. 1933, normal.
3. Paul, geb. 1935, Pylorospasmus.

Die beiden zuletzt genannten Familien T. und M. sind besonders interessant, da sie eng verwandt sind und zwar in der Weise, dass Mutter T. eine Schwester von Vater M. ist; die Kinder sind also direkte Vettern und Cousinsen. Die Grossmutter M. wusste ausserdem zu erzählen, dass ihr ältester Sohn, der 1895 geboren wurde, im Alter von 6 Wochen wegen hartnäckigem Erbrechen und starker Abmagerung unter Behandlung eines Arztes gewesen war. Dieser Arzt hatte den Fall sehr ernst genommen, er hat bei dem Kind Magenspülungen vorgenommen, und dünne Kost vorgeschrieben. Nach

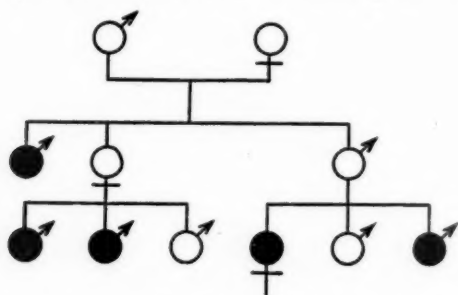


Abb. 1. Stammbaum der Familien T. und M. mit familiärem Pylorospasmus.

einer Behandlung von vielen Wochen war das Kind genesen. In der Krankheit ihrer Enkelkinder erkannte die Grossmutter deutlich das selbe Bild, welches sich bei ihrem Sohn im Beginn ihrer Ehe gezeigt hatte.

Wenn wir also von beiden Familien einen Stammbaum aufstellen, kommen wir zu folgenden Verzweigungen, wobei auch der Onkel von 1895 als Kranker akzeptiert wird.

Diese Beobachtungen lehren uns also, dass zu Unrecht in den meisten Lehr- und Handbüchern, die Familiengeschichte bei Pylorospasmus, für nicht belangreich erachtet wird, und dass wir im Gegenteil in dieser Krankheit eine typisch familiäre und auch erbliche Abweichung zu sehen haben.

Dieses ist umso merkwürdiger, weil bei genauer Durch-

sicht der Literatur und auch beim nachfragen bei den Kollegen sehr oft familiäre Fälle angetroffen werden.¹

In älteren Mitteilungen von HEUBNER² und FINKELSTEIN³ findet man derartige Fälle beschrieben; letzterer sah selbst in einer Familie 4 Fälle auftreten. Aus früherer Zeit fand ich bei SAUER⁴ (2 Familien mit je 2 Fällen) und RICHTER⁵ familiäre Fälle verzeichnet, während in der Mitteilung von COKAYNE⁶ Pylorospasmus bei »first cousins» beschrieben wird, so wie bei den geschilderten eigenen Fällen. BRATUSCH-MARRAIN⁷ berichtet von einer Familie mit drei Kindern, wovon das erste nach konservativer Behandlung starb, das zweite nach Operation an Peritonitis verschied, und das dritte endlich am Leben blieb.

Es ist selbstverständlich, dass man in der letzten Zeit dem Vorkommen von Pylorospasmus bei Zwillingen erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt hat; bei zweieiigen Zwillingen wird es bei rein erblichem Leiden im allgemeinen seltener vorkommen, dass beide Kinder dieses Leiden haben (nämlich genau so häufig wie bei zwei Geschwistern), während bei einem eineiigen Zwillingpaar stets beide Kinder mit dieser Krankheit behaftet sein werden.

In einer eigenen Beobachtung sahen wir schon ein Beispiel für Pylorospasmus bei einem Kind eines zweieiigen Zwillingspaars.

Eineiige Zwillinge, die beide an Pylorospasmus erkrankt

¹ So wurden von SCHIPPERS (Amsterdam) 3 Fälle in einer Familie mit 5 Kindern gesehen; 2 dieser Kinder waren so gut wie sicher eineiige Zwillinge. CARSTENS (Utrecht) kannte eine Familie mit 4 und zwei mit 2 solchen Kranken. GORTER (Leiden) sah 3 Fälle in einer Familie aus Zeeland, und SMIDT VAN GELDER (Arnheim) eine Familie mit 4 derartigen Kindern, sowie eine andere mit einem eineiigen Zwillingpaar, wo beide Kinder die Erkrankung zeigten (Persönliche Mitteilungen).

² HEUBNER. Therapie Gegenw. 8. 433. 1906.

³ FINKELSTEIN. Lehrbuch. 2e Aufl. 680. 1921.

⁴ SAUER. Arch. Ped. 41. 145. 1924.

⁵ RICHTER. Abts. Ped. 3. 453. 1924.

⁶ COKAYNE. Lancet. 1934, 1.

⁷ BRATUSCH-MARRAIN, Arch. Kind. 85. 93. 1928.

waren, wurden von DAVIS¹, BILDERBACK², MOORE³, VARDEN⁴, und SOMMER⁵ beschrieben. In der Mitteilung von MONRAD⁶, der drei Zwillinge auf 228 Pylorospasten beschreibt, wird nicht erwähnt, ob die Kinder ein- oder zweieiig waren. Von LANZ⁷ wurde kurz vor seinem Tode ein eineiiges Zwillingspaar mit Pylorospasmus operiert. Auch SMIDT VAN GELDER⁸ behandelte einen derartigen Doppelfall:

Auch aus diesen Beobachtungen bei Zwillingen geht deutlich hervor, dass wir es bei Pylorospasmus mit einem *erblichen endogenen Leiden* zutun haben.

Zusammenfassung.

Der Krankheitsbild des Pylorospasmus wird aufgefasst als Symptomkomplex Spasmus, Tumorbildung, Erbrechen, der zustande kommt als Folgeerscheinung einer angeborenen Missbildung: primär ist der Schleimhautkanal des Pylorus zu lang und zu eng angelegt.

In den ersten drei Lebenswochen genügt das Lumen noch für die Passage der relativ geringen Nahrungsmengen. Mit steigender Beanspruchung wird die Passage behindert. In wenigen Wochen kann als Reaktion auf die Passage-Störung der Muskeltumor entstehen.

Diese Auffassung der Genese des Pylorospasmus stützt sich auf röntgenologische und klinische Befunde verschiedener Autoren und folgende eigene Beobachtungen:

1. Bei einer Recidiv-Operation wurde im Verlauf von 5 Wochen eine starke Zunahme eines Pylorus-Tumors beobachtet.
2. Unter 32 eigenen Beobachtungen von Pylorospasmus

¹ DAVIS. J. Am. med. Ass. 83. 686. (1924).

² BILDERBACK. Gecit. naar Varden l. c.

³ MOORE. Gec. naar Varden l. c.

⁴ VARDEN. J. Ped. 3. 493. (1933).

⁵ SOMMER. Dtsch. Z. chir. 232. Tetsehr. Helferien 398. (1931).

⁶ MONRAD. Monatschr. f. Kind. 37. 473. (1927).

⁷ Mitteilung von Dr. BLJLSMA in Amsterdam.

⁸ Persönliche Mitteilung.

trat das Leiden in nicht weniger als drei Familien gehäuft auf bei insgesamt 7 Kindern. Da zwei dieser Familien ausserdem eng verwandt sind, lässt sich hier ein Stammbaum aufstellen, wobei wahrscheinlich gemacht wird, dass auch in der vorbergehenden Generation das Leiden vorkam.

3. Bei zweieiigen Zwilligen tritt die Krankheit ebenso häufig wie bei den übrigen Geschwisterschaften auf. Bei eineiigen Zwillingspaaren sind beide Pylorusastiker.

Mit grösster Wahrscheinlichkeit handelt es sich also beim Pylorusasmus um eine angeborene, familiäre vererbte Missbildung.

On the decrease in tuberculous meningitis.

By

ARVID WALLGREN.

In an article published in *Rev. Franc. de Pédiatrie*, Vol. 11, 1935, some viewpoints have been advanced by THURE NILSSON and the author on conditions predisposing to tuberculous meningitis, and the possibilities of its prevention. Its essential contents have in a somewhat more explicit form been read at the Northern Congress of Pediatrics at Stockholm in 1934, and at the annual meeting of the American Academy of Pediatrics at Cleveland in the same year. In summing up, the following was then said as regards prophylaxis: *»Above all, we must try by every means to prevent tuberculous infection in infants and small children, and give the best possible opportunities for recovery to those already infected».*

We have thought it possible that meningitis may »to a certain extent» be prevented by an intensive and rational prophylaxis of this kind against tuberculosis in infants and small children. In support of this theory was adduced a curve of the frequency of meningitis in Gothenburg during a period when with every available means efforts had been made to prevent the development of tuberculosis at an early age, and another showing the frequency of meningitis during the immediately preceding period when such intensified dispensary and propaganda work was not carried out. These curves showed a very considerable decrease in the number of cases of meningitis in infants and small children.

In the preceding number of this periodical¹ ALLAN GUNTHER has published a criticism of certain sections of the work above referred to. According to him, the decrease in the frequency of meningitis is not necessarily to be regarded as, for one thing, anything else than a phenomenon — among others — of a general decline in mortality from tuberculosis, and, for another, as a reflection of the shrinking birth-rate.

Gunther must not take it amiss that I cannot in silence accept his valuation of our work and of our endeavours to arouse understanding of, and interest in the importance of tuberculosis dispensary and educational work as regards infants and small children, as well as my own propaganda for intensifying this work. I have all the more reason for meeting his criticism as it is partly based on a misapprehension of the position adopted by myself towards the prophylactic work carried on in Gothenburg, and the interpretation of its effectiveness.

Repeatedly GUNTHER makes reference to our »special», or »direct», prophylactic measures against meningitis in Gothenburg. We have, as we believe, tried to carry out as intensive and rational prophylactic work as possible against tuberculosis among infants and small children, and this work must naturally also bear upon meningitis, which is the most important tuberculosis mortality factor in the age classes referred to. All tuberculosis prophylaxis in the case of infants and small children is identical with meningitis prophylaxis, and all meningitis prophylaxis constitutes, on the whole, prophylaxis against tuberculosis. We are not aware of the existence of any specific, or direct, meningitis prophylaxis that in its essential character differs from tuberculosis prophylaxis in general. The reason for our having in the above-mentioned work devoted particular study to the effect of prophylaxis on the frequency of meningitis, is that meningitis is the most important and most easily diagnosable tuberculous disease among the age classes principally subjected to prophylactic treatment.

¹ Acta Pædiatrica. Vol. 18.

GUNTHER shows that the total mortality from meningitis has in Oslo and Copenhagen decreased to a greater degree than in Gothenburg, and adds — rather maliciously, it would seem — that no special campaign of meningitis prophylaxis has been heard of from either of the firstmentioned two cities. From Dr. DIESEN, principal medical officer of the municipality of Oslo, GUNTHER might have learnt that in the Norwegian capital, just as in Gothenburg, particularly during the last period an intensive antituberculosis prophylaxis has been carried out in the way of taking in hand infants and small children in danger of contracting tuberculosis, and that the similarity of those measures with the prophylactic work done in Gothenburg even extends to BCG-vaccinating uninfected cases and providing for suitable treatment of infected ones. When all these facts are taken into consideration I, being a believer in the possibilities of prophylactic measures of the above description, cannot but find it quite natural that in Oslo mortality from meningitis is showing a sharp decline. That in Oslo this mortality is at a lower rate than in Gothenburg is possibly connected with the compulsory notification of tuberculosis in Norway, on account of which in that country it has been possible to take prophylactic action to a wider extent than in Gothenburg. In Copenhagen, on the other hand, conditions are somewhat different. There bovine tuberculosis constitutes a factor, which is not the case either in Oslo or Gothenburg. Researches during the period 1932—1935 have revealed that in Copenhagen about every fifth case had its origin in bovine tuberculous infection. Solely by eliminating this source of infection it should be possible considerably to abate mortality from meningitis. It is a well known fact that in Denmark prophylactic work against bovine tuberculosis has been most vigorously prosecuted. To this may be added the keen interest in infantile tuberculosis that, in connection with Poulsen's pioneer work as regards establishing the presence of tubercle bacilli in the lavage-water from the stomach, not least where prophylaxis is concerned has been fostered in Copenhagen. Denmark, too, has adopted

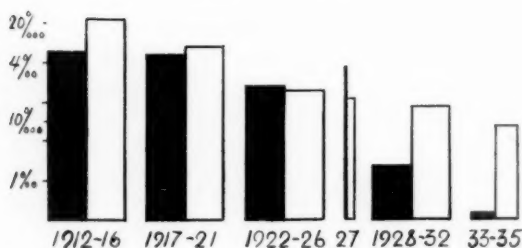
compulsory notification, a measure that is not without an important bearing upon the efficacy of tuberculosis dispensary work.

GUNTHER appears to be of opinion that I consider the heavy drop in the number of meningitis cases that is demonstrable in Gothenburg during the period of the above-mentioned prophylactic campaign as being exclusively ascribable to that work. This is a gross missapprehension, and I can only express my regret at having formulated my standpoint as regards this question with such lack of clarity as to admit of giving rise to such misunderstanding. I did, however, emphasize that tuberculous meningitis had lessened in frequency everywhere, even in places where prophylactic measures were not carried out so intensively as in Gothenburg, and in the more exhaustive paper published in *Rev. Franç. de Pédiatrie* are also mentioned some factors, unconnected with prophylaxis, that conceivably may have contributed to the drop in the frequency of meningitis.

I do not think it can in fairness be said that, in estimating the effect of tuberculosis dispensary and propaganda work in Gothenburg, I have overlooked the general decrease in mortality from tuberculosis and the falling birthrate. In this connection it will, I think, be sufficient to refer to the variously published reports on infantile dispensary work in Gothenburg¹, and to the figures of general mortality from tuberculosis in infants after the completion of the organization for BCG vaccination in 1927. In these reports the heavy fall in infant mortality from tuberculosis *in proportion to the number of infants* always occurs correlated to the much slower diminution of the *general mortality from tuberculosis*. In my lecture I referred to one of these reports that had been submitted to an earlier Congress², and also on that account it should not have escaped GUNTHER'S notice. The diagram here given is identical with that published in the

¹ Ann. Inst. Pasteur. Vol. 43. 1929. Le Nourrisson. Vol. 19. 1931. Acta Tuberculosea. Vol. 7. 1933. Journ. Americ. med. Ass. Vol. 103. 1934.

² Acta Paediatrica. Vol. 12. 1932.



Death rate from tuberculosis among infants per 1,000 (black columns) and from pulmonary tuberculosis among adults per 10,000 (white columns) in Gothenburg during the years 1912—1935, arranged in five year periods.

Proceedings of the Congress just referred to, the only difference being that the statistics have been extended to cover the year 1935. The general mortality from tuberculosis, and the drop in the birth-rate, are by no means sufficient to explain the very sharp decline in mortality from tuberculosis among infants. Meningitis being the principal determining factor as regards the number of deaths from tuberculosis at an early age, the same conclusion is applicable to that disease.

It is evident that a decline in general mortality from tuberculosis, which, under present conditions, to a certain extent is an expression of a decrease in the number of cases of infectious tuberculosis, is bound to result also in a lessened number of cases of tuberculosis among children, and consequently also of meningitis. In a similar way a decrease in meningitis cases may be the consequence of a decreasing birth-rate. The less the number of children born, the smaller the child population, and, under otherwise unchanged conditions, also the number of children in whom meningitis may possibly occur. Exactly *that* kind of influence with which GUNTHER appears to credit these factors is one that cannot very well be ascribed to them.

By way of example he writes about Oslo that that city »shows a decrease in the number of children which is as great as the diminishing of the number of meningitis». By this he seems to express the opinion that the decrease in the

number of children is equal to the decrease in the number of meningitis cases. In addition there is the influence that GUNTHER ascribes to the decline in general mortality from tuberculosis. Let us then see what is the logical conclusion of GUNTHER's way of looking at this question; let us suppose — although it is improbable — that a fall in general mortality from tuberculosis carries with it also a corresponding decrease in the cases of meningitis, and that a decline in the birth-rate similarly effects a correspondingly great decrease in the frequency of meningitis. From the decrease in general mortality from tuberculosis in Oslo one would expect a decrease by about 15 % in the frequency of meningitis, and from the drop in the number of children of the ages 0—5 a decrease by about 45 %, i. e. a total of c. 60 %, which exactly corresponds to the proportion of the decrease in the number of cases of tuberculous meningitis among the age class in question. If this line of reasoning were correct it constitutes another way of saying that the intensive and rational prophylaxis against tuberculosis that has been carried out in Oslo has had no influence whatever on the abatement of the frequency of tuberculous meningitis. The influence effected by the work in question would thus in any case be of such slight consequence that it cannot be shown in figures. Consequently one might just as well have omitted separating from their infectious homes such infants and small children as were in danger of contracting tuberculosis.

Fortunately, however, this conclusion is false. GUNTHER commits the error of comparing the degree of decrease in the number of children during two single *years* lying 10—13 years apart, with the degree of decrease in meningitis during two consecutive *periods of years*. The essential incommensurability of these two quantities can be easily shown. In Oslo the number of children born alive in 1922 was 3,915, and in 1933 it was 2,107, thus showing a drop in the birth-rate of 46.2 % from 1922 to 1933. During the 6-years period 1922—1927 the number of children born alive amounted to 17,632, and in the period 1928—1933, 13,436, which shows

a decrease of only 23.8 %. The decrease from period to period thus barely exceeds one-half of the decrease from the first year of the former period to the last year of the latter. It is of course the decrease in birth-rate between the two periods that should be compared with the decrease in meningitis between the same periods. As in Oslo the number of children also in each successive age contingent is dependent upon the birth-rate, the decrease in child population up to 5 years of age cannot very well *exceed* that figure.

In the case of Gothenburg, childbirth has decreased by 30 % from 1922 to 1933, while childbirth from the period 1922—1927 to the period 1928—1933 has only decreased by 16 %, and the decrease in the number of children 0—5 years of age would at most correspond with the latter figure. Even if we were to suppose the decrease in general mortality from tuberculosis, and the drop in the birth-rate from period to period, as effecting a corresponding decline in the frequency of tuberculous meningitis (altogether 32 % in the ages 0—5 years), these two factors — which we are unable to influence by means of prophylactic measures against tuberculosis — are nevertheless insufficient to account for the decrease in the frequency of meningitis, by 51.5 %, among the age class in question that is actually on record.

By the above remarks I believe I have shown that GUNTHER has overestimated the importance of certain factors that are beyond the reach of dispensary work and propaganda, as regards their influence on the decrease in meningitis cases among infants and small children. Overestimation of these factors inevitably results in underestimation of active anti-tuberculosis work. This is a dangerous thing as it may lead to doubting the use of active anti-tuberculosis work among children, to lessening the interest in the important problems that in this connection we pediatricians are faced with, and to undermining the enthusiasm towards prophylaxis against tuberculosis that has appeared in some quarters.

I am quite aware that with his criticism GUNTHER did purpose to obstruct in that way the work of medical men

engaged in prophylaxis against tuberculosis, but even if his intentions were good there is danger of the result turning out less so. It is therefore with great satisfaction that towards the close of his article one reads — as a counterweight of his earlier criticism as to the interpretation of the effect of prophylactic work — the following lines concerning the method of preventing tuberculous meningitis: »*General protection against tuberculous infection, specially in the years most disposed for meningitis, and protection and control of children with disposition for tuberculosis*».

If by »disposition for tuberculosis» GUNTHER refers to children that are already infected, he will no doubt find support in every quarter. The only thing that is a matter for surprise is that the above pronouncement on prophylaxis against meningitis is presented as if in some way contrary to my own conclusions. As to that, I may refer to the original work as well as to the preamble of the present article where the conclusion in question appears in italics. It is word by word almost identical.

Akute Leberatrophie und Icterus catarrhalis bei Geschwistern.

Von

C. HIRSCHBERGER.

Von zahlreichen Autoren wurde seit 1918 immer wieder auf das gehäufte Auftreten von Gelbsucht hingewiesen. Die verschiedensten Schädlichkeiten wurden für das vermehrte Vorkommen des Icterus verantwortlich gemacht. So wurde es in Verbindung gebracht mit dem Ansteigen der luischen Erkrankungen während und unmittelbar nach dem Kriege und mit der Salvarsanbehandlung derselben. Da aber eine Häufung der Gelbsuchtsfälle nicht nur bei Erwachsenen sondern besonders auch bei Kindern beobachtet worden ist und bei diesen grösstenteils eine Lues oder eine Salvarsankur ätiologisch absolut sicher ausgeschlossen werden konnte, so darf ein solcher Zusammenhang wohl nicht verallgemeinert werden. Wahrscheinlicher ist schon, dass die sich seit dem Kriege auf der ganzen Welt bemerkbar machenden Wirtschaftskrisen infolge des verminderten Einkommens und die dadurch bedingte Verschlechterung der Ernährung und der Lebenshaltung der betroffenen Bevölkerungskreise mit der Zunahme der Icteruserkrankungen in ursächliche Verbindung zu bringen sind. Bei mangelhafter Ernährung findet eine Glykogenspeicherung in der Leber nur in beschränktem Masse statt. Glykogenarme Leberzellen sind jedoch, wie zuerst ROGER, dann RICHTER und UMBER annehmen, hepatotropen Schädigungen gegenüber weniger resistent als glykogenreiche. Die Glykogenverminderung in der Leber ist aber gewiss nicht in *erster* Linie für die Häufung der Icterusfälle verantwortlich zu machen. Der wesentlichste Faktor dabei — darauf weisen die zahlreichen Mitteilungen

über epidemisches Auftreten von Gelbsucht bei Erwachsenen und Kindern hin — ist eine *Infektion*, welche *hæmatogen* verläuft und sich besonders an den Gallenwegen manifestiert.

In Schweden ist der infektiöse Icterus (worunter nicht die durch *Spirochaeta icterogenes* verursachte Weil'sche Krankheit, welche allerdings unter dasselbe Gesetz fällt, gemeint ist) meldepflichtig. Als Erreger desselben nimmt WALLGREN (18) ein noch unbekanntes Virus an, welches durch den Nasen-Rachenraum eindringt und von hier aus weiterübertragen wird. Von anderen Autoren liegen nur ganz vereinzelt Mitteilungen über catarrhalische Affektionen der oberen Luftwege bei epidemischem Icterus vor. Möglicherweise liegt dies daran, dass die catarrhalischen Erscheinungen des Nasen-Rachenraumes bereits abgeklungen sind, wenn die beginnende Gelbfärbung der Haut den Patienten erschreckt und zum Arzte führt.

Der Gedanke liegt nahe, ob wir es beim Icterus infectiosus nicht vielleicht mit demselben Krankheitsbilde zu tun haben, welches NAUNYN (11) als *Cholangie* beschrieben hat. Er verstand darunter einen Infekt der Gallenwege, bei welchem Steinbildung und makroskopisch sichtbare Wandveränderungen sowohl an den kleinsten wie auch an den grössten Gallengängen fehlen. Der Entstehungsmodus ist nach Naunyn *hæmatogen descendierend*, wenngleich er annimmt, dass die in Frage kommenden Erreger meist der Darmflora angehören. Nach ihm dringen die Keime nicht entgegen dem Gallestrom in die Gallenwege ein, sondern sie gelangen vom Darm aus in die Blutbahn und werden von der Leber in die Gallenkapillaren ausgeschieden. EUGEN FRAENKEL (6) hat ebenso wie Naunyn die Möglichkeit der hæmatogenen Entstehungsweise der Cholangie durch Tierversuche bewiesen. Andere Autoren, so besonders EPPINGER (5) und UMBER, nehmen nur für Ausnahmefälle die descendierende hæmatogene, im allgemeinen jedoch die *enterogene ascendierende Infektion* der Gallenwege an. Der die Cholangie meist begleitende Icterus, nach welchem Hauptsymptom das Krankheitsbild bis in neueste Zeit die Bezeichnung *Icterus catarrhalis* oder *simplex* behalten hat, ist mechanisch bedingt. Durch die Schwellung der Leberzellen kommt

es zu einer Stauung der Galle in den feinsten Gallenkapillaren. Diese erweitern sich solange es geht, sie werden überdehnt, bekommen dann Einrisse und werden undicht. Gallenfarbstoff, Gallensäuren und Cholesterin gelangen in die Blut- und Lymphbahnen.

Da die Wände der Gallenkapillaren von den Leberzellen gebildet werden, liegt es nahe, bei einer Entzündung der feinsten Gallenwege auch von einer *Entzündung* der Leberzellen, von einer Hepatitis, zu sprechen. Von der entzündlichen Schädigung der Leberzellen bei der Cholangie bis zur teilweisen oder völligen *Destruction* des Leberparenchyms bei der akuten oder subakuten Leberatrophie finden sich histologisch fließende Übergänge. Und trotzdem sehen wir, besonders bei epidemischem Auftreten, so häufig catarrhalischen Icterus und glücklicherweise nur so ausserordentlich selten Leberatrophie. Noch weit seltener als bei Erwachsenen ist der Ausgang eines Icterus simplex in akute Leberatrophie im Kindesalter. Sicher spielt dabei, wie ja auch bei Nieren- oder Herzmuskelerkrankungen, die grosse Regenerationsfähigkeit der jugendlichen Gewebe eine Rolle.

Grössere *Epidemien* von Gelbsucht bei *Kindern* wurden in Deutschland (12, 13), in den Vereinigten Staaten von Nordamerika (2), in England (15) Schweden (18), Ungarn (17), Italien (3) und Österreich (14) beschrieben. Verschiedene Beobachter (SCHIFF u. ELIASBERG, WALLGREN, THOMAS, BONINO) sahen bei den von ihnen mitgeteilten Epidemien von Icterus unter Kindern niemals eine akute Leberatrophie, obwohl sie dabei zuweilen schwere Krankheitsbilder sahen, Fälle mit grüner Aldehydreaktion, welche unter dem Bilde eines Biliverdiniicterus verliefen, andere, bei denen der Icterus wochenlang, Leber- und Milzvergrösserung monatelang bestanden. Alle diese Fälle gingen schliesslich in Heilung aus.

Von anderer Seite ist bei epidemisch auftretendem Icterus doch ab und zu, wenn auch verschwindend selten, bei einem Kinde ein Ausgang in akute oder subakute — Leberatrophie beschrieben worden. Die jüngsten Fälle der Literatur wurden — allerdings nicht im Rahmen von Icterusepidemien — von

GOLDSMANN, Budapest (7) und von AGUCCI (1) mitgeteilt. Beide Male handelte es sich um einen weiblichen Säugling von 3 Monaten, welcher anfangs Erbrechen, Durchfälle und Fieber hatte, terminal dann Icterus mit Leber- und Milzvergrösserung bekam und innerhalb 1—2 Wochen nach Beginn der Erkrankung starb. Bei beiden fand sich bei der Sektion das Bild der akuten Leberatrophie.

BLUMER (2) sah bei grösseren Icterusepidemien in Amerika nur äusserst selten einen letalen Ausgang. Wenn dies aber vorkam, so hatte man klinisch und auch bei der Obduktion immer das Bild der Leberatrophie. BOXBÜCHEN (4) berichtet von 4 Geschwistern, welche an katarrhalischem Icterus erkrankten. Bei 3 Kindern ging die Erkrankung nach üblichem Verlauf in Heilung aus. Bei dem 4. Geschwister, einem 11-jährigem Mädchen, nahmen alle Krankheitszeichen im Verlaufe von 4 Wochen immer mehr an Intensität zu, die anfangs stark vergrösserte Leber verkleinerte sich rasch, das Kind wurde motorisch unruhig. Unter der Zeichen hämorrhagischer Diathese erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab eine Leberatrophie. HERLITZ und NOLTEN (9) beobachteten eine solche bei einem 11 Jahre alten Mädchen. Der Tod erfolgte hier 8 Tage nach Manifestwerden der Erkrankung. Dem klinischen Verlaufe nach war die Diagnose akute Leberatrophie gestellt worden, die histologische Untersuchung sprach für die subakute Verlaufsform der Leberatrophie; diffuse Leberzellnekrosen wechselten mit Regenerationsherden. VAS, Budapest (16) berichtet über mehrere Icterusepidemien, bei denen unter 737 Fällen einer als akute Leberatrophie endete. Schliesslich beschreibt noch GREGORY (7) einen Fall von Leberatrophie bei einem 2-jährigen Mädchen dessen älterer Bruder ein paar Wochen zuvor einen catarrhalischen Icterus gehabt hatte und bereits wieder genesen war. Das Kind erkrankte mit Erbrechen, das eine Woche lang anhielt. 4 Tage später traten Icterus und hohes Fieber (39 Grad) auf. Die Leber war etwas vergrössert, es bestanden Bilirubinurie und acholische Stühle. Nach 3 Wochen kamen Krämpfe hinzu, terminal Hæmatemesis. Histologisch fand sich nirgends mehr normales Lebergewebe.

Wir hatten in letzter Zeit ebenfalls Gelegenheit, im Rahmen einer kleinen Epidemie von infektiöser Gelbsucht einen tödlich verlaufenden Fall von *akuter Leberatrophie* zu beobachten, über welchen hier berichtet werden soll.

Das Mädchen R. L. wurde am 12.X. 1935 morgens 9 Uhr in moribundem Zustande ins Krankenhaus gebracht. Der *Anamnese* nach war das Kind früher immer gesund gewesen. Vor ca. 3 1/2 Wochen erkrankte es nach einem Besuche bei einer Freundin mit Erbrechen und leichtem Fieber. Diese Symptome waren nach 2—3 Tagen wieder verschwunden, das Kind war aber nicht mehr so frisch wie zuvor. Einige Tage später, am 24.IX., trat Icterus auf, angeblich auch Fieber, das nicht gemessen wurde. Der Urin wurde allmählich dunkelbraun, die Stühle wurden heller, zuletzt lehmfarben. Das Kind war völlig appetitlos, über Schmerzen klagte es nicht. Die diätetischen Anordnungen des zugezogenen Arztes scheinen nicht befolgt worden zu sein. Vom 8.X. ab wurden abends Temperaturen von 40,5—41,7 Grad festgestellt; das Kind wurde motorisch unruhig, delirierte nachts. Ab 10.X. erbricht es jede Nahrung, klagt über starke Schmerzen im Leibe, ist meist benommen, schreit viel.

Befund: 7-jähriges Mädchen in äusserst schlechtem E. Z. Haut intensiv schmutzig gelb-grünlich, Skleral- und Schleimhauticterus. Sensorium tief benommen, das Kind stösst ständig gellende Schreie aus, zeigt Jaktationen des ganzen Körpers. Zahnfleischblutung, Rachenorgane o. B. Unangenehmer süsslicher Foetor, kein Acetongeruch. Temp. 36,6°. Herz und Lungen physikalisch o. B. Puls 68, arrhythmisch, fadenförmig; RR nicht messbar. Palpation des Abdomens scheint sehr schmerzhaft zu sein, Leber und Milz sind nicht zu tasten. Z. N. S.: Träge, unausgiebige Pupillenreaktion. Lebhaftes Sehnen-Periostreflexe. BABINSKI bds. +, die übrigen pathologischen Reflexe 0. Bauchdeckenreflexe 0. Eine halbe Stunde nach der Aufnahme tritt ein Dauerspasmus der gesamten Streckmuskulatur auf, welcher sich erzt kurz vor dem Tode wieder löst. — Im tiefbraunen Urin, welcher durch Katheterisieren aus der starkgefüllten Blase entnommen werden muss, Album. +, Aceton ++, Urobilinogen, Urobilin und Gallensäuren +, Bilirubin + + +. Im eingeeengten Urin finden sich reichlich *Leucin-* und *Tyrosin-kristalle*. Das Blutbild weist geringe Leukocytose mit Neutrophilie auf; die Segmentkernigen zeigen die von WEIGELT (19) bei akuter Leberatrophie beschriebene Vakuolenbildung, ausserdem reichlich pathologische Granula. Blutsenkungsgeschwindigkeit 1/6 (normal 8/15) in 1 bzw. 2 Stunden. Das Serum ist intensiv gelbbraun gefärbt.

Trotz sofort eingeleiteter *Therapie* mit Insulin-Traubenzucker, Kreislaufmitteln, Lumbalpunktion kommt das Kind 10 Stunden nach Krankenhausaufnahme ad exitum.

Die Obduktion bestätigte unsere *Diagnose akute Leberatrophie*. Makroskopisch: Leber von braun-grünlicher Farbe, etwas verkleinert und schlaff; auf der Schnittfläche wechseln grosse rote Bezirke mit kleineren, welche fein rot-gelb gefleckt erscheinen. Mikroskopisch fand sich totale Destruktion des Lehebparenchyms ohne Regenerationsercheinungen. Die Organdiagnose konnte mikroskopisch nur mehr am periacinösen Bindegewebe gestellt werden. Mit Ausnahme von zahlreichen subserösen und Schleimhautblutungen war im übrigen kein pathologischer Organbefund zu erheben.

Bemerkenswert erscheint noch, dass der Liquor cerebrospinalis nicht gelb war, so dass die Blut-Liquorschranke, wie dies bei schwerem Icterus verschiedentlich beschrieben worden ist, dem Gallenfarbstoff gegenüber auch terminal noch standhalten kann.

Irgendwelche Erreger konnten weder aus dem Blute des Kindes noch aus dem Liquor gezüchtet werden. Wa R im Blute und im Liquor \emptyset . Der Erkrankung vorangegangener Pilzgenuss konnte ausgeschlossen werden, Gifte — wie Chloroform, Chloral, Arsenpräparate — waren dem Kinde nicht zugänglich gewesen. Die *Ätiologie* der Erkrankung war also in unserem Falle völlig unklar.

Acht Tage nach dem Tode des Mädchens wurde nun der 11 Jahre alte Bruder ebenfalls auf unsere Abteilung eingeliefert. Die Anamnese ergab, dass der Junge seit dem 12.X. (Todestag der Schwester, was ihm aber nicht bekannt war) ständig über Schmerzen im rechten Hypochondrium klagte, appetitlos wurde, sich matt und elend fühlte. Fieber hat er zu Hause nicht gehabt.

Bei der Aufnahme bestand eben feststellbarer *Subicterus* der Haut und der Skleren. Temperat. 38,2. Die Leber war bedeutend vergrössert und sehr druckempfindlich, Milz ebenfalls vergrössert, weich. Der Icterus nahm in den nächsten Tagen rasch zu, der Urin wurde dunkelbraun (Bilirubin + + +, Urobilinogen, Urobilin und Gallensäuren +), die Stühle wurden lehmfarben, acholisch, enthielten vorübergehend keinen nachweisbaren Gallenfarbstoff mehr. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war verlangsamt ($\frac{2}{15}$). Ausserdem hatte der Junge, was bei Kindern relativ selten ist, eine Bradycardie und Hautjucken. Bemerkenswert erscheint noch, dass die Diazoreaktion im dunkelgelbgefärbten Serum, die anfangs direkt und rasch war, auf der Höhe des Icterus in eine direkte stark verzögerte umschlug. Der Junge zeigte bei all diesen Erscheinungen niemals ein schweres Krankheitsbild. Erreger

waren im Blute nicht nachweisbar, Widal auf Typhus und Paratyphus waren negativ, ebenso WaR.

Wie wir inzwischen von den Eltern unseres Patienten hörten, bekam die Freundin des verstorbenen Mädchens ziemlich gleichzeitig mit dem Jungen, — die Inkubationszeit hat also 3—4 Wochen gedauert — nach einem einige Tage anhaltendem Prodromalstadium mit Erbrechen, hohem Fieber und Abgeschlagenheit ebenfalls Icterus. Mehrere Kinder derselben Gegend und derselben Schule erkrankten gleichzeitig unter denselben Erscheinungen. Das Mädchen war nach $2\frac{1}{2}$ Wochen wieder völlig gesund, der Junge ist ebenfalls wiederhergestellt. Von einem zweiten Todesfall im Verlaufe dieser Endemie ist uns nichts bekannt geworden.

Wenn man die Literatur über die akute Leberatrophie durchsieht, so drängen sich zwei Fragen auf.

1. Warum bevorzugt die akute Leberatrophie in ganz überwiegender Zahl das weibliche Geschlecht?

2. Weshalb kommen Hunderte von Fällen von catarrhalem Icterus zur Heilung, während dann einmal ganz unerwartet aus der harmlosen Erkrankung eine *akute Leberatrophie* mit deletärem Verlauf wird?

Ein wirklich befriedigende Antwort gibt es bis heute auf beide Fragen noch nicht. Wir kennen Erkrankungen, welche — wie die Agranulocytose, die achylische hypochrome Anämie, die Chorea minor, die akute Leberatrophie, — hauptsächlich das weibliche Geschlecht befallen, und andere, welche — so der Pylorospasmus und die Hämphilie — fast ausschliesslich beim männlichen Geschlecht vorkommen. Bei letzteren hat man die Geschlechtsgebundenheit durch hormonale Beziehungen zu erklären versucht, bei den erstgenannten Krankheiten, welche das weibliche Geschlecht bevorzugen, gelingt nicht einmal eine solche doch halbwegs befriedigende Erklärung.

Die 2. Frage wurde von den verschiedensten Untersuchern zu beantworten versucht. UMBER, ROGER, P. RICHTER glauben, dass es bei besonders starkem Glykogenschwunde wahrscheinlich sei, dass die Leberzellen ihres Schutzes beraubt seien und toxischen und bakteriellen Schädigungen gegenüber starke Bereitschaft zu Parenchymzerfall zeigten. Gestützt wird die Annahme durch das fast ausschliessliche Vorkommen

der akuten Leberatrophie in sozial schlechtgestellten Kreisen, ferner durch die Untersuchungen von HERXHEIMER (10) und die Tierversuche von FISCHLER. Gegen die Ansicht UMBERS spricht das beobachtete Vorkommen von Geschwistererkrankungen; denn es ist nicht wahrscheinlich, dass der Ernährungszustand unter Geschwistern wesentlich verschieden ist, ganz auszuschliessen ist es aber nicht. Dass ein besonders starker Schrecken oder ein Diätfehler, wie UMBER es beschreibt, bei einem harmlosen Icterus die fatale Wendung zu deletärem Parenchymzerfall bringen kann, mag nur in ganz besonderen Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden. Ein Versuch die Mehrung der Fälle von akuter Leberatrophie mit Lues oder vorangegangenen Salvarsankuren in Zusammenhang zu bringen, wird je nach dem vorliegenden Material an den verschiedenen Orten und Kliniken verschieden ausfallen.

Fest steht bisher wohl nur, dass eine hepatotrope Noxe an einer schwergeschädigten Leber angreifen muss, damit aus einem katarrhalischem Icterus eine akute Leberatrophie wird. Die Frage, wodurch diese Schädigung der Leberzellen zustande kommt, ist wahrscheinlich nicht einheitlich zu beantworten und noch nicht völlig geklärt.

Zusammenfassung. Nach kurzem Überblick über ähnliche in der Literatur niedergelegte Fälle wird hier von einem 7 Jahre alten Mädchen berichtet, welches im Rahmen einer kleinen *Endemie von sog. Icterus catarrhalis an akuter Leberatrophie* ad exitum kam. Bei dem 11-jährigen Bruder, welcher 3 Wochen später ebenfalls an Gelbsucht erkrankte, trat Heilung ein; auch die übrigen Kinder, bei denen Icterus unter denselben initialen Symptomen wie bei dem Mädchen aufgetreten war, sind wiederhergestellt.

Schrifttum.

1. AGUCCI Lattante 3, 1932. — 2. BLUMER, Journ. of Americ. med. Assoc. 81, 1923. — 3. BONINO, Boll. Soc. ital. Pediatr. 1, 1923. — 4. BOXBÜCHEN, Monatsschr. f. Kinderheilk. 29, 1924. — 5. EPPINGER in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. Bd. 6, 1920. — 6. E. FRAENKEL, Dtsch. med. Wschr. 32-36241. Acta paediatrica. Vol. XVIII.

- 1920, Nr. 9. — 7. GOLDSMANN, Refer. Zbl. f. Kinderheilk. 12, 1922. — 8. GREGORY, Arch. dis. Childr. 6, 1931. — 9. HERLITZ und NOLTEN, Acta paediatr. 6, 1926. — 10. HERXHEIMER, Klin. Wschr. 1922, Nr. 22. — 11. NAUNYN, Grenzgeb. d. Chir. u. Med. Bd. 31. — 12. SCHIFF und ELIASBERG, Klin. Wschr. 1922, Nr. 38. — 13. SCHIFF und ELIASBERG, Monatsschr. f. Kinderheilk. 25, 1923. — 14. SCHOMET, Refer. Kinderärztl. Praxis 1935, H. 5. — THOMAS, Lancet 2, 1928. — UMBER, in Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Med., Bd. III, 2. Teil, 1926. — 17. VAS, Refer. Zbl. f. Kinderheilk. 26, 1931. — 18. WALLGREN, Acta paediatr. 9, 1931. — 19. WEIGELT, Dtsc. Arch. klin. Med. 130.

FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S HOSPITAL,
GOTHENBURG, SWEDEN. CHIEF: PROF. A. WALLGREN.

Paroxysmal Tachycardia and Bundle Branch Block in a boy of 11.

By

NILS FAXÉN.

Although Paroxysmal Tachycardia (P. T.) has for quite a long time been a well-known disease in adults, it seems, however, as if no attention was paid to its occurrence in childhood until the last two decades. In the reports of their own observations, WILLIUS and AMBERG (1929) and ESSIG (1930) have reviewed the literature and the lastmentioned was able to find the records of only 35 cases. Since then some 10 more cases have been added to this number.

Judging from these figures it would appear as if the affection is rare in children, which is however quite in opposition to the observation that adults frequently date their first attack from early childhood. It is more than probable that the majority of the little patients do not come under the physician's observation, for in children the attacks very often cause but little inconvenience. CASSIDY (1925) has reported the case of a boy, aged 8 years, who on being admitted to the hospital on account of his father's tuberculosis revealed a P. T. with only an interval of a few minutes between the attacks but without manifesting any subjective symptoms at all. Apart from such isolated, quite accidentally discovered cases, the only cases that become the object of examination and publication are those in which the attacks are associated with demonstrable cardiac incompensation.

Among the known cases all ages are represented, from a few days (DOXIADES, SCHUSTER & PATERSON, WERLEY) to the

Wir hatten in letzter Zeit ebenfalls Gelegenheit, im Rahmen einer kleinen Epidemie von infektiöser Gelbsucht einen tödlich verlaufenden Fall von *akuter Leberatrophie* zu beobachten, über welchen hier berichtet werden soll.

Das Mädchen R. L. wurde am 12.X. 1935 morgens 9 Uhr in moribundem Zustande ins Krankenhaus gebracht. Der *Anamnese* nach war das Kind früher immer gesund gewesen. Vor ca. 3 1/2 Wochen erkrankte es nach einem Besuche bei einer Freundin mit Erbrechen und leichtem Fieber. Diese Symptome waren nach 2—3 Tagen wieder verschwunden, das Kind war aber nicht mehr so frisch wie zuvor. Einige Tage später, am 24.IX., trat Icterus auf, angeblich auch Fieber, das nicht gemessen wurde. Der Urin wurde allmählich dunkelbraun, die Stühle wurden heller, zuletzt lehmfarben. Das Kind war völlig appetitlos, über Schmerzen klagte es nicht. Die diätetischen Anordnungen des zugezogenen Arztes scheinen nicht befolgt worden zu sein. Vom 8.X. ab wurden abends Temperaturen von 40,5—41,7 Grad festgestellt; das Kind wurde motorisch unruhig, delirierte nachts. Ab 10.X. erbricht es jede Nahrung, klagt über starke Schmerzen im Leibe, ist meist benommen, schreit viel.

Befund: 7-jähriges Mädchen in äusserst schlechtem E. Z. Haut intensiv schmutzig gelb-grünlich, Skleral- und Schleimhauticterus. Sensorium tief benommen, das Kind stösst ständig gellende Schreie aus, zeigt Jaktationen des ganzen Körpers. Zahnfleischblutung, Rachenorgane o. B. Unangenehmer süsslicher Foetor, kein Acetongeruch. Temp. 36,6°. Herz und Lungen physikalisch o. B. Puls 68, arrhythmisch, fadenförmig; RR nicht messbar. Palpation des Abdomens scheint sehr schmerzhaft zu sein, Leber und Milz sind nicht zu tasten. Z. N. S.: Träge, unausgiebige Pupillenreaktion. Lebhaftes Sehnen-Periostreflexe. BABINSKI bds. +, die übrigen pathologischen Reflexe ∅. Bauchdeckenreflexe ∅. Eine halbe Stunde nach der Aufnahme tritt ein Dauerspasmus der gesamten Streckmuskulatur auf, welcher sich erzt kurz vor dem Tode wieder löst. — Im tiefbraunen Urin, welcher durch Katheterisieren aus der starkgefüllten Blase entnommen werden muss, Album. +, Aceton ++, Urobilinogen, Urobilin und Gallensäuren +, Bilirubin + + +. Im eingeeengten Urin finden sich reichlich *Leucin-* und *Tyrosin-kristalle*. Das Blutbild weist geringe Leukocytose mit Neutrophilie auf; die Segmentkernigen zeigen die von WEIGELT (19) bei akuter Leberatrophie beschriebene Vakuolenbildung, ausserdem reichlich pathologische Granula. Blutsenkungsgeschwindigkeit 1/6 (normal 8/15) in 1 bzw. 2 Stunden. Das Serum ist intensiv gelbbraun gefärbt.

Trotz sofort eingeleiteter *Therapie* mit Insulin-Traubenzucker, Kreislaufmitteln, Lumbalpunktion kommt das Kind 10 Stunden nach Krankenhausaufnahme ad exitum.

Die Obduktion bestätigte unsere *Diagnose akute Leberatrophie*. Makroskopisch: Leber von braun-grünlicher Farbe, etwas verkleinert und schlaff; auf der Schnittfläche wechseln grosse rote Bezirke mit kleineren, welche fein rot-gelb gefleckt erscheinen. Mikroskopisch fand sich totale Destruktion des Lebeparenchyms ohne Regenerationserscheinungen. Die Organdiagnose konnte mikroskopisch nur mehr am periacinösen Bindegewebe gestellt werden. Mit Ausnahme von zahlreichen subserösen und Schleimhautblutungen war im übrigen kein pathologischer Organbefund zu erheben.

Bemerkenswert erscheint noch, dass der Liquor cerebrospinalis nicht gelb war, so dass die Blut-Liquorschranke, wie dies bei schwerem Icterus verschiedentlich beschrieben worden ist, dem Gallenfarbstoff gegenüber auch terminal noch standhalten kann.

Irgendwelche Erreger konnten weder aus dem Blute des Kindes noch aus dem Liquor gezüchtet werden. WaR im Blute und im Liquor \emptyset . Der Erkrankung vorangegangener Pilzgenuss konnte ausgeschlossen werden, Gifte — wie Chloroform, Chloral, Arsenpräparate — waren dem Kinde nicht zugänglich gewesen. Die *Ätiologie* der Erkrankung war also in unserem Falle völlig unklar.

Acht Tage nach dem Tode des Mädchens wurde nun der 11 Jahre alte Bruder ebenfalls auf unsere Abteilung eingeliefert. Die Anamnese ergab, dass der Junge seit dem 12.X. (Todestag der Schwester, was ihm aber nicht bekannt war) ständig über Schmerzen im rechten Hypochondrium klagte, appetitlos wurde, sich matt und elend fühlte. Fieber hat er zu Hause nicht gehabt.

Bei der Aufnahme bestand eben feststellbarer *Subicterus* der Haut und der Skleren. Temperat. 38,2. Die Leber war bedeutend vergrössert und sehr druckempfindlich, Milz ebenfalls vergrössert, weich. Der Icterus nahm in den nächsten Tagen rasch zu, der Urin wurde dunkelbraun (Bilirubin + + +, Urobilinogen, Urobilin und Gallensäuren +), die Stühle wurden lehmfarben, acholisch, enthielten vorübergehend keinen nachweisbaren Gallenfarbstoff mehr. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war verlangsamt ($\frac{2}{18}$). Ausserdem hatte der Junge, was bei Kindern relativ selten ist, eine Bradycardie und Hautjucken. Bemerkenswert erscheint noch, dass die Diazoreaktion im dunkelgelbgefärbten Serum, die anfangs direkt und rasch war, auf der Höhe des Icterus in eine direkte stark verzögerte umschlug. Der Junge zeigte bei all diesen Erscheinungen niemals ein schweres Krankheitsbild. Erreger

waren im Blute nicht nachweisbar, Widal auf Typhus und Paratyphus waren negativ, ebenso WaR.

Wie wir inzwischen von den Eltern unseres Patienten hörten, bekam die Freundin des verstorbenen Mädchens ziemlich gleichzeitig mit dem Jungen, — die Inkubationszeit hat also 3—4 Wochen gedauert — nach einem einige Tage anhaltendem Prodromalstadium mit Erbrechen, hohem Fieber und Abgeschlagenheit ebenfalls Icterus. Mehrere Kinder derselben Gegend und derselben Schule erkrankten gleichzeitig unter denselben Erscheinungen. Das Mädchen war nach $2\frac{1}{2}$ Wochen wieder völlig gesund, der Junge ist ebenfalls wiederhergestellt. Von einem zweiten Todesfall im Verlaufe dieser Endemie ist uns nichts bekannt geworden.

Wenn man die Literatur über die akute Leberatrophie durchsieht, so drängen sich zwei Fragen auf.

1. Warum bevorzugt die akute Leberatrophie in ganz überwiegender Zahl das weibliche Geschlecht?

2. Weshalb kommen Hunderte von Fällen von catarrhalem Icterus zur Heilung, während dann einmal ganz unerwartet aus der harmlosen Erkrankung eine *akute Leberatrophie* mit deletärem Verlauf wird?

Ein wirklich befriedigende Antwort gibt es bis heute auf beide Fragen noch nicht. Wir kennen Erkrankungen, welche — wie die Agranulocytose, die achylische hypochrome Anämie, die Chorea minor, die akute Leberatrophie, — hauptsächlich das weibliche Geschlecht befallen, und andere, welche — so der Pylorospasmus und die Hämophilie — fast ausschliesslich beim männlichen Geschlecht vorkommen. Bei letzteren hat man die Geschlechtsgebundenheit durch hormonale Beziehungen zu erklären versucht, bei den erstgenannten Krankheiten, welche das weibliche Geschlecht bevorzugen, gelingt nicht einmal eine solche doch halbwegs befriedigende Erklärung.

Die 2. Frage wurde von den verschiedensten Untersuchern zu beantworten versucht. UMBER, ROGER, P. RICHTER glauben, dass es bei besonders starkem Glykogenschwunde wahrscheinlich sei, dass die Leberzellen ihres Schutzes beraubt seien und toxischen und bakteriellen Schädigungen gegenüber starke Bereitschaft zu Parenchymzerfall zeigten. Gestützt wird die Annahme durch das fast ausschliessliche Vorkommen

der akuten Leberatrophie in sozial schlechtgestellten Kreisen, ferner durch die Untersuchungen von HERXHEIMER (10) und die Tierversuche von FISCHLER. Gegen die Ansicht UMBERS spricht das beobachtete Vorkommen von Geschwistererkrankungen; denn es ist nicht wahrscheinlich, dass der Ernährungszustand unter Geschwistern wesentlich verschieden ist, ganz auszuschliessen ist es aber nicht. Dass ein besonders starker Schrecken oder ein Diätfehler, wie UMBER es beschreibt, bei einem harmlosen Icterus die fatale Wendung zu deletärem Parenchymzerfall bringen kann, mag nur in ganz besonderen Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden. Ein Versuch die Mehrung der Fälle von akuter Leberatrophie mit Lues oder vorangegangenen Salvarsankuren in Zusammenhang zu bringen, wird je nach dem vorliegenden Material an den verschiedenen Orten und Kliniken verschieden ausfallen.

Fest steht bisher wohl nur, dass eine hepatotrope Noxe an einer schwergeschädigten Leber angreifen muss, damit aus einem katarrhalischem Icterus eine akute Leberatrophie wird. Die Frage, wodurch diese Schädigung der Leberzellen zustande kommt, ist wahrscheinlich nicht einheitlich zu beantworten und noch nicht völlig geklärt.

Zusammenfassung. Nach kurzem Überblick über ähnliche in der Literatur niedergelegte Fälle wird hier von einem 7 Jahre alten Mädchen berichtet, welches im Rahmen einer kleinen *Endemie von sog. Icterus catarrhalis an akuter Leberatrophie* ad exitum kam. Bei dem 11-jährigen Bruder, welcher 3 Wochen später ebenfalls an Gelbsucht erkrankte, trat Heilung ein; auch die übrigen Kinder, bei denen Icterus unter denselben initialen Symptomen wie bei dem Mädchen aufgetreten war, sind wiederhergestellt.

Schrifttum.

1. AGUCCI Lattante 3, 1932. — 2. BLUMER, Journ. of Americ. med. Assoc. 81, 1923. — 3. BONINO, Boll. Soc. ital. Pediatr. 1, 1923. — 4. BOXBÜCHEN, Monatsschr. f. Kinderheilk. 29, 1924. — 5. EPPINGER in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. Bd. 6, 1920. — 6. E. FRAENKEL, Dtsch. med. Wschr. 32—36241. Acta pædiatrica. Vol. XVIII.

- 1920, Nr. 9. — 7. GOLDSMANN, Refer. Zbl. f. Kinderheilk. 12, 1922. — 8. GREGORY, Arch. dis. Childr. 6, 1931. — 9. HERLITZ und NOLTEN, Acta paediatr. 6, 1926. — 10. HERXHEIMER, Klin. Wschr. 1922, Nr. 22. — 11. NAUNYN, Grenzgeb. d. Chir. u. Med. Bd. 31. — 12. SCHIFF und ELIASBERG, Klin. Wschr. 1922, Nr. 38. — 13. SCHIFF und ELIASBERG, Monatsschr. f. Kinderheilk. 25, 1923. — 14. SCHOMET, Refer. Kinderärztl. Praxis 1935, H. 5. — THOMAS, Lancet 2, 1928. — UMBER, in Bergmann-Staehelin, Handbuch der inneren Med., Bd. III, 2. Teil, 1926. — 17. VAS, Refer. Zbl. f. Kinderheilk. 26, 1931. — 18. WALLGREN, Acta paediatr. 9, 1931. — 19. WEIGELT, Dtsch. Arch. klin. Med. 130.

FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S HOSPITAL,
GOTHENBURG, SWEDEN. CHIEF: PROF. A. WALLGREN.

Paroxysmal Tachycardia and Bundle Branch Block in a boy of 11.

By

NILS FAXÉN.

Although Paroxysmal Tachycardia (P. T.) has for quite a long time been a well-known disease in adults, it seems, however, as if no attention was paid to its occurrence in childhood until the last two decades. In the reports of their own observations, WILLIUS and AMBERG (1929) and ESSIG (1930) have reviewed the literature and the lastmentioned was able to find the records of only 35 cases. Since then some 10 more cases have been added to this number.

Judging from these figures it would appear as if the affection is rare in children, which is however quite in opposition to the observation that adults frequently date their first attack from early childhood. It is more than probable that the majority of the little patients do not come under the physician's observation, for in children the attacks very often cause but little inconvenience. CASSIDY (1925) has reported the case of a boy, aged 8 years, who on being admitted to the hospital on account of his father's tuberculosis revealed a P. T. with only an interval of a few minutes between the attacks but without manifesting any subjective symptoms at all. Apart from such isolated, quite accidentally discovered cases, the only cases that become the object of examination and publication are those in which the attacks are associated with demonstrable cardiac incompensation.

Among the known cases all ages are represented, from a few days (DOXIADES, SCHUSTER & PATERSON, WERLEY) to the

beginning of puberty. As a rule the aetiology of paroxysmal tachycardia is to be sought in some cardiac disease but in rare cases the cause has been found to be changes outside this organ, such as a high diaphragm after phrenic avulsion (VON BERMUTH), encephalitis (VON BERMUTH & VON DEN STEINEN), pressure on the vagus by enlarged lymph-glands (GRABER). In those cases in which attacks have occurred during infancy or in new-born babes the cause is always a malformation of the heart. Usually paroxysmal tachycardia is considered to be due to a myocarditis of an infectious origin, but curiously enough rheumatic infection does not occupy a prominent position. Such sure cases have, however, been described by VON BERMUTH (1929) and CASSIDY (1925). On the other hand pertussis is remarkably often stated to be the cause of P. T. (MALLORY and others, SHOOKHOFF, WILLIUS & AMBERG).

From a pathogenetic point of view four types of attacks are distinguished, according to the starting-point of the pathological impulse: auricular, ventricular, and nodal tachycardia and auricular flutter. The last-mentioned condition seems to be that occurring most frequently (MACKENZIE, SHOOKHOFF). In adults auricular flutter is almost always associated with a partial atrioventricular block and therefore need not result in any increase in the heart rate. According to DRESSLER (1926) and SHOOKHOFF (1932), the heart of a child, owing to its more intact conduction system and conditions of circulation, permits an auricular flutter with full rhythm, which gives a rate of between 200 and 300 beats a minute. According to COLGATE & McCULLOCH (1926) and RITCHIE (cit. POYNTON & WYLLIE) auricular extra systoles, auricular tachycardia and flutter are closely related conditions and therefore the different groups are not specifically different although they seem to differ pathogenetically.

As mentioned above, the symptomatic picture may be exceedingly meagre, apart from the sudden attacks of tachycardia the examination reveals nothing abnormal. Infants always show some degree of cyanosis during the attacks, which has frequently led to mis-interpretations of the condition.

SUTHERLAND (1927) described two cases, in which, owing to the loss of consciousness during the attacks, the differential diagnosis rested between petit mal and P. T. A similar observation has been made by WILLIUS & AMBERG (1929). In the majority of the cases recorded the attacks, at least if they lasted for some time, have been attended by cardiac insufficiency.

The prognosis in P. T. occurring in childhood is of great interest. As a rule children bear the attacks very well even if the tachycardia lasts for several days, but death due to embolism occurring during the attacks has been recorded by MALLORY and others (1934) and FRANKE & WIENER (1928). The fact that many adults, who reach an advanced age in spite of their recurring attacks of tachycardia, state that they experienced the first attack during early childhood is strong evidence that the condition may sometimes have a very favourable prognosis. The known cases of P. T. in children have not yet been observed long enough to obtain any idea as to the ultimate issue. All authors are agreed, however, that the prognosis becomes worse if plain indications of insufficiency appear during the attacks and if grave myocardiac injuries can be shown. Thus, in order to obtain an idea of the prognosis the electrocardiogram seems to be absolutely necessary.

The case described below is intended to illustrate the value of this method of examination, while at the same time showing an unusual complication in P. T. in childhood.

Ralph L., 11 years old. Admitted to the Medical Department of the Children's Hospital, Gothenburg on Aug. 27, 1924. Was in good health until Nov. 1933, when for some time he complained of pain in several joints. Was laid up for only a few days. The temp. was not taken. In the summer of 1934, while out playing, he got a severe attack of palpitation, which however affected him so little that he continued playing and did not return home until several hours later. The palpitation ended as abruptly as it had started.

On the morning of 26 Aug. 1924 the temp. was 38.8° C. and another severe attack of palpitation set in, which lasted until the next day, when he was sent to the hospital by the physician called in.

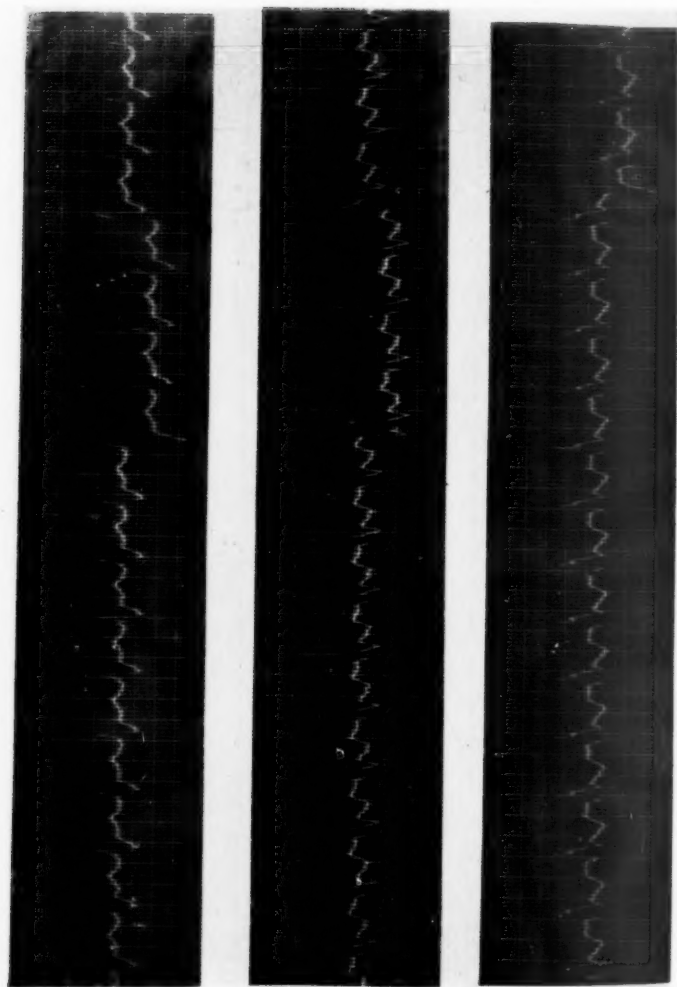


Fig. 1. Electrocardiogram on admission.

On admission the general condition was somewhat affected, skin pale, especially that of the face. No subjective trouble. No cyanosis, no noteworthy dyspnoea. Patient's condition contrasts greatly with the pulse, which is regular and rather well filled but is practically uncountable owing to its high rate.



Fig. 2. Radiograph of the heart on 28 August.

Heart: Beat not well-defined, left limit 8—9 cm., right 4 cm. Rate 220 a minute. At the apex a short but harsh systolic murmur. Nothing abnormal with the exception of a slight pharyngitis. Sed. rate. 7 mm. an hour Urine: No albumin, spec. g. 1.019.

The electrocardiogram¹ (Fig. 1) shows a rate of 220 with a perfectly regular rhythm. No sure auricular peaks can be observed, the ventricular

¹ All electrocardiograms have been examined by Dr H. Bjerlöv, to whom I wish to convey my sincere thanks for all valuable help in investigating this case.

complexes are slightly altered, most closely resembling the arborisation block type.

28 Aug. Same high heart rate. Patient has slept well all the night, is still quite unaffected, but complains of pain in the region of the heart. Lips possibly a little cyanotic. Liver not palpable. No oedema. Hg. 92 %, red blood corpuscles 5.1 million, leucocytes 11,000. The radiograph (Fig. 2) shows a moderate, diffuse enlargement of the heart. 29 Aug. At 5 p. m. the heart rate suddenly changed to 120 a minute.

30 Aug. Heart rate below 100. General condition excellent, no dyspnoea or cyanosis. Heart: regular rhythm. At the apex a harsh murmur is audible immediately preceding the second sound. The electrocardiogram (Fig. 3) now shows the typical picture of a bundle branch block.

The patient remained at the hospital until the 30 Nov., and was in excellent condition the whole time without any further attacks of tachycardia. No symptoms of incompensation. The condition of the heart remained unchanged all along, except that a radiogram taken later showed a disappearance of the previously ascertained dilatation.

The electrocardiograms (Fig. 4) showed a gradual change towards normal conditions but exhibited grave changes even when the patient was discharged (Fig. 5).

No after-examination has been possible owing to the fact that the patient left Gothenburg after his discharge from the hospital. According to a report from his present physician he was then, January 1935, in good health and had not had any further attacks of P. T.

Unfortunately the electrocardiogram taken during the attack does not permit our making a definite diagnosis as to what form of P. T. the case under discussion belonged to. The differential diagnosis between flutter with full rhythm and auricular tachycardia is not possible. In general this question is of prognostic significance, as flutter is as a rule considered to be more unfavourable than auricular tachycardia (DRESSLER & LÖWY). In this case, however, the prognosis is determined by the change revealed by the electrocardiogram after the termination of the attack, that is, bundle branch block.

SCHLIEPHAKE (1924) mentions some cases of P. T. in adults, in which bundle branch block occurred in connection with the attacks. In BJERLÖV's opinion,¹ however, a »functional» or transient bundle branch block is not a rare occurrence in adults

¹ Personally communicated to the author.

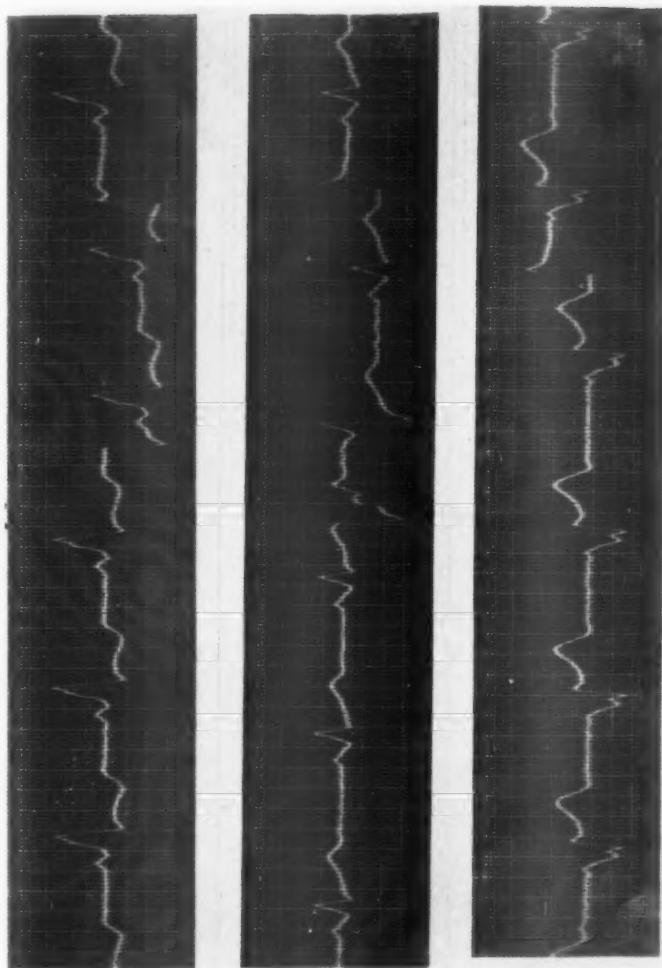


Fig. 3. Electrocardiogram taken on 30 August.

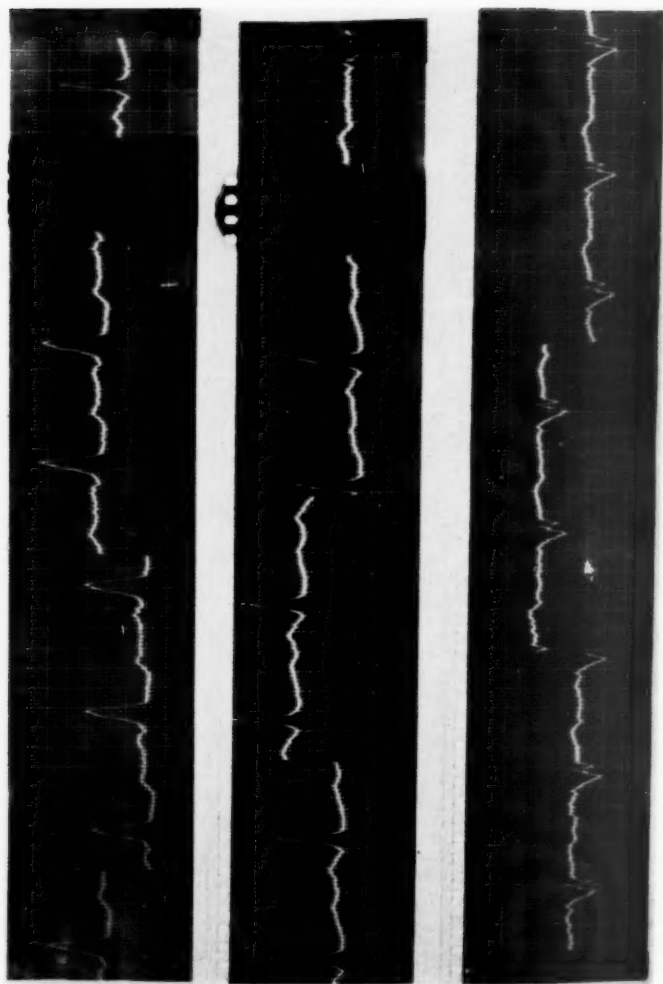


Fig. 4. Electrocardiogram taken on 2 Oct.

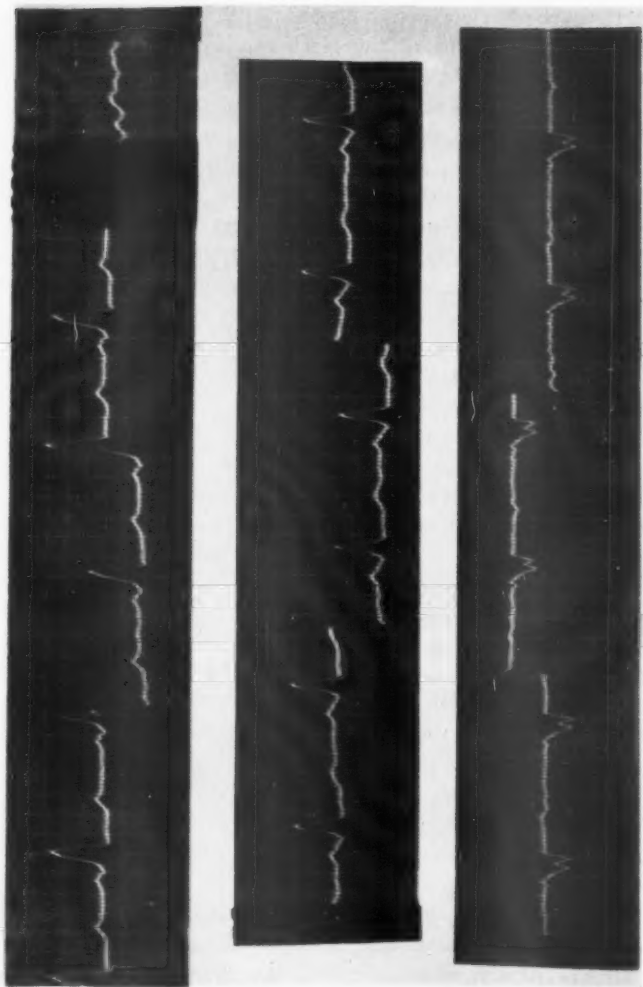


Fig. 4. Electrocardiogram taken on 2 Oct.

Fig. 5. Electrocardiogram taken on 27 Nov.

in association with attacks of tachycardia. In a case of P. T. in a boy, aged 10 years, recorded by SCHÄDRICK & PARADE (1932), there is in one of the electrocardiograms pictures that may possibly be interpreted as a transient blockage of one of the main branches. With the exception of this doubtful case the disturbance does not seem to have been shown in any of the cases of P. T. in children recorded in the literature, and is on the whole an exceptionally unusual occurrence in childhood. In a very extensive material BJERLÖV¹ has come across the alteration only once in a child. In that case the clinical and radiographic findings pointed to a congenital septal defect.

In the case described here this finding is of great prognostic value, for in spite of the patient's seemingly good condition the presence of a grave myocardial injury tends to cause misgivings for the future.

In view of this change the auscultatory phenomena are also of interest. KING & McEACHERN (1931) analysed 50 cases of bundle branch block, in 28 of which they found a split first sound, in 8 a single first sound and a murmur separated from it. It is possible that the peculiar "praedistolic" murmur heard here is an expression of the disassociated ventricular contractions.

Aetiologically the greatest interest is, of course, attached to the patient's illness during the preceding autumn. Unfortunately it has not been possible to obtain any definite information about the status of the heart at that time, but from the description of his illness it may be safely concluded that he passed through a rheumatic affection. Thus there is reason to believe that the subsequent cardiac disease was of rheumatic origin. In this way the myocarditis appearing as a result of this disease should have brought about a disturbance in the conduction through one of the main branches and in addition paved the way for a P. T. The impaired circulatory conditions of the musculature of the heart occurring in connection with the attacks manifested the presence of the bundle branch block. In view of the fact that both P. T. and bundle

¹ Personally communicated to the author.

branch block may occur in congenital cardiac disease the possibility of a congenital defect being the cause of the picture of the disease cannot be left entirely out of the question. The most probable explanation is, perhaps, that a rheumatic myocarditis has become associated with a defect involving the conduction system in the septum. The combination of a congenital defect and a rheumatic heart disease is not an uncommon occurrence, and the appearance of two disturbances, rarely seen in children, paroxysmal tachycardia and bundle branch block, seems to indicate that the aetiology is of a more complicated nature.

References.

- BARNES, A. R.: Amer. Journ. Med. Scienc. 1926. 171. p. 489.
BASS, M. H.: Journ. Amer. Med. Ass. 1926. 86. p. 387.
BERNUTH, F. VON: Zeitschr. für Kinderheilk. 1929. 47. p. 94.
BERNUTH, F. VON & STEINEN, R. VON DEN: ib. 1929. 48. p. 687.
CASSIDY, M. A.: Proc. Roy. Soc. Med. Clin. Sect. 1925. 18. p. 14.
CLEVE, M. van: Journ. Amer. Med. Ass. 1930. 94. p. 1758.
COLGATE, C. E. & McCULLOCH, H.: Amer. Heart Journ. 1926—1927. 2. p. 160.
DOXIADIS, L.: Klin. Wochenschrift 1930. 9. I. p. 454.
DRESSLER, W. & LÖWY, M.: Med. Klinik 1926. 22. II. p. 1481.
ESSIG, B.: Mschr. Kinderheilk. 1930. 48. p. 288.
FAERBER: Klin. Wochenschrift 1926. 5. I. p. 202.
FRANKE, W. & WIENER, R.: Zeitschr. Kinderheilk. 1928. 46. p. 676.
GRABER, V. C.: Amer. Heart Journ. 1925. 1. p. 564.
HUBER, J. & ENOCHESO, M.: Amer. Journ. Dis. Child. 1929. 37. p. 1096 (abstr.)
HUTCHISON, R. & PARKINSON, J.: Lancet 1914. I. p. 683.
—, Brit. Med. Journ. 1914. I. p. 534.
KEN KURÉ: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912. 106. p. 33.
KING, J. T. & McEACHERN, D.: Journ. Amer. Med. Ass. 1931. 96. p. 1899.
KLEINSCHMIDT: Mschr. Kinderheilk. 1934. 61. p. 36 (abstr.)
KOPLIK, H.: Amer. Journ. Med. Scienc. 1917. 154. p. 834.
LEVINE, S. A.: Boston Med. and Surg. Journ. 1921. 184. p. 53.
MACKENZIE, J.: Diseases of the Heart. III. Edition London 1918.
MALLORY, T. B. et. al.: New England Journ. Med. 1934. 210. p. 1176.
MERKLEN, P.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1901. 18. p. 465.

- O'FLYN, J. L.: Brit. Med. Journ. 1925. I. p. 507.
- PARDEE, H. E. B.: Clinical Aspects of the Electrocardiogram. New York 1924.
- POYNTON, F. J. & WYLLIE, W. G.: Lancet 1926. II. p. 371.
- RUSSEL, H. B. & ELLISON, J. B.: Lancet 1927. II. p. 546.
- SACHS, H.: Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1926. 18. p. 65.
- SCHÄDRICH, E. & PARADE, C. W.: Jbuch für Kinderheilk. 1932. 137. p. 141.
- SCHLIEPHAKE, E.: Verh. Deutsch Gesellsch. f. inn. Med. 1924. 37. p. 344.
- , Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1929. 47. p. 85.
- SHOOKHOFF, C. & TARAN, L. M.: Amer. Journ. Dis. Child. 1931. 42. p. 342.
- SHOOKHOFF, C., LITVAK, A. & MATUSOFF, I.: ibid. 1932. 43. p. 93.
- SCHUSTER, N. H. & PATERSON, D.: Proc. Roy. Soc. Med. Sect. Dis. Child. 1924. 17. p. 11.
- SUTHERLAND, G. A.: Brit. Journ. Child. Dis. 1927. 24. p. 16.
- WENCKEBACH, K. F. & WINTERBERG, H.: Die unregelmässige Herztätigkeit. Leipzig 1927.
- WERLEY, G.: Arch. Pediatrics 1925. 42. p. 825.
- WILLIUS, F. A. & AMBERG, S.: Amer. Journ. Dis. Child. 1929. 38. p. 551.

Fall von congenitaler unilateraler Hypertrophie.

Von

J. WALLIN, Lic. med.

Fälle von cong. Hypertrophie sind zwar in der Literatur früher beschrieben worden, da sie aber verhältnismässig selten sind, dürfte der untenstehende Fall näherer Erwähnung wert sein.

Bengt E., Knabe, geb. am 21 Oktober 1929; Zangenentbindung. Anamnese: Erblieh nichts von Interesse. Bei der Geburt merkte die Mutter, dass die Dorsalseite der linken Hand erheblich aufgetrieben war wie auch die Innenseite des linken Unterarms. Die linke Schulterregion war erheblich blaufärbt. Die Mutter bemerkte ebenfalls, dass das ganze linke Bein gröber war als das rechte. Am 30. Aug. 1930 wurde der Knabe, jetzt 10 Monate alt, in das Radiumheim in Stockholm aufgenommen, und die Mutter erklärte dabei, dass die Veränderungen eigentlich nicht stärker zugenommen hätten als es dem Wachstum des Knaben entspräche.

In der Krankengeschichte des Radiumheims wird zuerst folgendes bemerkt: In dem Krankenhaus St. Göran war eine Woche früher eine Operation vorgenommen worden: »eine tiefe Probeexcision, an der Dorsalseite des linken Unterarms. Blasses Gewebe, keine vermehrte oder verminderte Blutung im Verhältnis zur gewöhnlichen Haut, obwohl der Schnitt in der Haut erheblich war. P. A. Unters. (BERGLUND): Das Epithel und die darunter liegenden Bindegewebelager sind o. B. Weiter in der Tiefe ist das Gewebe stark verdickt, geschwulstartig und von teilweis stark erweiterten Lymphgefässen durchsetzt. Diagnose: Lymphangioma. Zustand im Alter von 10 Monaten laut den Aufzeichnungen im Radiumheim: Ein draller und quarrender Junge mit gutem a. B. An der Dorsalseite der linken Hand befindet sich eine fast apfelsinengrosse Anschwellung. Umkreis der Hand über der breitesten Partie 21

cm. Diese dorsale Anschwellung ist fest, elastisch und ohne deutliche Abgrenzung gegen die Umgebung. Weiter hinauf geht sie diffus in eine erhebliche Anschwellung längs dem ganzen Unterarm über. Umfang desselben ungefähr in der Mitte 19 1/2 cm.;



Fig. 1.

entsprechende Ziffer des rechten Unterarms 15 cm. Die Anschwellung des Unterarms liegt zum grössten Teil an der Aussenseite desselben, da aber die Grenzen diffus sind, hält es schwer zu entscheiden, wo sie endet oder beginnt. Die Konsistenz dieser Anschwellung ist weniger fest und mehr teigig. Ein kleinerer, geheilter op. Schnitt auf der Aussenseite des Unterarms. Oberhalb der linken Schulterregion befinden sich an der Oberfläche liegende ziemlich grosse Venen, die auf der rechten Seite nicht in gleicher Weise hervortreten. Das linke Bein ist in seiner ganzen Länge gröber als das rechte Bein. Eine abgegrenzte Anschwellung ist nicht sichtbar. Der linke Schenkel ungefähr in der Mitte gemessen misst 24,5 cm. Das entsprechende Mass der rechten Seite ist 22,5 cm. Nachdem der Patient eine Zeit unter Observation gestanden hatte, wurde er entlassen und ist darauf 4 Jahre lang dann und wann im Radiumheim unter Observation gewesen.

Die Veränderungen haben während dieser Zeit im grossen Ganzen betrachtet weder zu noch abgenommen. Die Mutter gibt jedoch an, dass die linke Hand manchmal für einen Tag kleiner und dann erheblich weicher gewesen sein soll.

Im Jahre 1931 wurde der Patient im Sept. zwecks Röntgenbehandlung aufgenommen, »Kanonenbehandlung» gegen die linke Hand aber ohne irgendwelchen Erfolg.

Im Juli 1932 Operation im Ersta Krankenhaus zu Stockholm.
»Exzision an einem Teil des Handrückens sowie Ausschälung von subkutanem Gewebe nach den Seiten hin.

Gewebe fibrös, saftig, ziemlich stark blutend.

Wunde zunächst p. p. geheilt.

Nach 3 Wochen begann die Hand plötzlich anzuschwellen. Als die Narbe aufzubrechen schien, wurde mit einer Punktionsnadel ca 60 cc. anfangs klar seröse darauf leicht blutige Flüssigkeit ausgesogen. Die Hand darauf unverkennbar zusammengesunken. Die meiste Flüssigkeit scheint an der Stelle, wo man bei der Operation das Gewebe exzidierte, angesammelt gewesen zu sein. Nach ein par Tagen war die Hand wieder geschwollen. Punktion von 65 cc. ähnlicher Flüssigkeit.

Mikroskopische Untersuchung: Das Gewebe besteht aus einem lockeren feinfaserigen unregelmässigen Bindegewebe mit einge-



Fig. 2.

sprengten kleineren Inseln von Fettgewebe. Das Gewebe ist ausserordentlich reich durchsetzt mit Blut und Lymphgefässen, welche letztere, teilweise wenigstens, ein pathologisches Aussehen haben. Unverkennbar liegt eine Gewebemissbildung aus Bindegewebe und Gefässen vor.

Am $28/1$ 35 wurde der damals 5 Jahre und 3 Monate alte Knabe in die pädiatrische Klinik des Karolinischen Instituts im Norrtnil-Krankenhaus aufgenommen.

Zustand: Normal grosser Knabe. Man hat den Eindruck eines dralleren, festeren, derberen und widerstandsfähigeren Weichteilmasse an der ganzen linken Körperhälfte des Patienten. Zu beiden Seiten des Thorax sieht man ganz deutlich den Thoraxrand; ausgeprägter stumpfer angulus epigastr. Die Venen-

zeichnung tritt an der mittleren Partie des Torax sehr hervor und besonders an der linken Fossa supra et. infraclavicularis sowie an dem vorderen oberen Teil der Schulter und an der Vorderseite des Oberarms, wo die Venen als bläulich durchschimmernde Windungen deutlich hervortreten. Auffallend vermehrte Dicke der linken oberen Extremität. Von besonderem Interesse ist die linke Hand. Der grösste Umfang derselben beträgt 24 cm., das entsprechende Mass der rechten Hand ist 16 cm. Die ganze Dorsalseite der linken Hand und Zwischenhand tritt als kugelige Vergrösserung hervor; die Haut daselbst mit einer abnorm harten Unterhautmasse fest vereinigt, was sich nach unten über die Finger, die sich gegen das Ende kegelförmig zuspitzen, fortsetzt. Über die ganze dorsale Partie streckt sich eine längslaufende oper. Narbe; die vola manus infiltriert, so dass ihre Höhlung entfaltet ist. Die Infiltration setzt weniger ausgesprochen über den Unterarm fort und ist hier mit einer geschmeidigeren Haut bedeckt. Der grösste Umfang des Unterarms ist 18,5 cm., das entsprechende Mass des rechten 15 cm. Der grösste Umfang beträgt an dem rechten Oberarm 16 cm. und am linken 15 cm. Die linke Schulter erscheint etwas dicker als die Rechte, ist aber nicht infiltriert, und dort tritt die oben erwähnte Venenzeichnung hervor. Das linke Bein ist dicker und fühlt sich fester an als das rechte. Das Mass des linken Schenkels ist 30,5 cm., das entsprechende der rechten 28 cm. Der grösste Umfang der linken Wade beträgt 22,5 cm. und derjenige der rechten 20 cm. Man hat die Empfindung, an welchem Teile der linken Körperhälfte man auch tastet, dass die Haut sich dort weniger verschieben lässt und fester und dicker ist als auf der rechten Seite. Auch Thorax und auf der linken Seite dicker. Epicantus auf beiden Seiten. Ein sicherer Unterschied zwischen den beiden Gesichtshälften tritt weder für das Auge noch für das Gefühl hervor. Zunge o. B. Rechter Hoden gut normalgross, linker fester und grösser als der Rechte. Mit Ausnahme oben beschriebener Hypertrophien liegt nichts Bemerkenswerthes vor.

Ohren, Nase und Schlund, Reflexe, und innere Organe o. B. Temperatur normal. Keine Pigmentierungs oder Haaranomalien. W. R. neg. Mantoux bis zu 5 mgr neg. Blutzucker (Nüchternwerth) 106 mgr. %. Normales Blutbild. Ca. in Serum 9,9 mgr. %, P 4 mgr. %. S. R. normal.

Der Knabe wurde nach einer 1 1/2 monatlichen Observation aus dem Krankenhaus entlassen und zwar in unverändertem Zustand.

Tagesnotiz: Eines Tages war die linke Hand bedeutend kleiner im Umfang als gewöhnlich, nicht so gespannt und geschwollen,

die Haut konnte in Falten aufgehoben werden; der Knabe hatte nach eigener Angabe während der Nacht auf der Hand gelegen. Am nächsten Tage hatte die Hand das gewöhnliche Aussehen wiederbekommen.

Röntgenuntersuchungen: 17/11 1931. Massiver Weichteilschatten über dem linken Unterarm und der Hand. Die Kerne im Handgelenk auf beiden Seiten gleich (capitatum, hamatum, Radiusepiphyseknern). Keine Störungen in der Skelettentwicklung des linken Unterarms oder der Hand, und keine nachweisbaren angiomatösen Skelettveränderungen. (LYSHOLM.)

31/10 34. Seit der vorhergehenden Untersuchung ist an der rechten Handwurzel im lunatum und triquetrum Knochenkerne hinzugekommen. Pseudoepiphyse im metacarpale 2. Die Röntgenuntersuchung hat an dem Handwurzelskelett eine geringere Entwicklung auf der linken Seite als auf der rechten gezeigt. (LYSHOLM.)

Februar 35. Der Knochenkern im lunatum der linken Hand nur angedeutet, auf der rechten Hand voll ausgebildet. Die Röntgenuntersuchung hat eine etwas verspätete Entwicklung des Handgelenkknochens sowie eine diffuse Weichteileanschwellung ergeben. (JÖNSSON.)

Es ist sehr schwierig, eine Einteilung der verschiedenen Fälle von kong. Hypertrophien durchzuführen. ASCHOFF teilt sie in lokalen Gigantismus und kong. Elephantiasis ein. Bei dem *lokalen Gigantismus* ist es mehr eine Zunahme im Umfang eines einzigen Körperteils, und sämtliche Gewebe sind gleichmässig angegriffen. Auch in diesen Fällen ist gewöhnlich, eine Dilatation der subkutanen Venen an dem hypertrophischen Gebiete zu sehen.

»Kong. elephantiasis« führt nicht zu einer gleichförmigen Vergrößerung der sämtlichen Gewebe des Körperteils, sondern ist eine Hypertrophie, die nur gewisse dieser Gewebe angreift, und führt oft zu grossen Deformierungen. Mit Rücksicht auf die angegriffenen Gewebe teilt A. diese Vergrößerungen in elephantiasis fibrosa, lipomatosa, angiomatosa, lymphangiomatosa und neuromatosa ein. Mischformen kommen natürlich häufig vor, so kommen z. B. bei den meisten Fällen von fibröser Hypertrophie dilatierte Lymphgefässe im fibrösen Gewebe vor.

Unter der Bezeichnung kong. Elephantiasis ist eine Mehrzahl kong. Hypertrophien von anatomisch und etiologisch ganz verschiedenen Zuständen beschrieben worden unter Benennungen wie z. B. kong. Hypertrophien, kong. Ödem und Gigantismus, deren gemeinsame Eigenschaft eine Verdickung der Weichteile in einzelnen Körperteilen in grösserer oder geringerer Ausdehnung ist.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus unterscheidet man lymphangioectatisches Ödem und kong. Elephantiasis sowie hereditäre Elephantiasis, gewöhnlich MILROU's Disease benannt.

Kong. lymphangioect. Ödem ist gegenwärtig als eine bestimmte Krankheit anerkannt, wenn auch wie erwähnt etliche Fälle in der Literatur als kong. Elephantiasis beschrieben worden sind. Die wichtigsten Kennzeichen sind nach FINKELSTEIN: das Ödem tritt bereits von der Geburt an auf, greift vorzugsweise die unteren Extremitäten an, obwohl auch grössere Teile des Körpers angegriffen werden können. Die Haut im Nacken pflegt lose zu sein, erscheint zu gross und kann in grossen Falten aufgehoben werden. Das Ödem wechselt an Intensität, kann zum Teil wegmassiert werden, die Fingerabdrücke pflegen zu bestehen. Keine scharfe Grenze zu dem umgebenden gesunden Gewebe. Die Haut ist häufig etwas rau und uneben und die Poren scheinen eingesunken. Die Haut und das subkutane Gewebe fühlen sich speckartig an. Keine Einwirkung auf das Allgemeinbefinden. Mit der Zeit Heilung oder wenigstens eine bedeutende Verbesserung der wenigen Fälle, die man beobachtet hat. FINKELSTEIN ist der Meinung, dass diese Veränderungen auf einer angeborenen Erweiterung der Lymphgefässe der Haut und des Unterhautgewebes beruhen. FROMME war der Annahme, dass das Ödem schon von der Geburt an vorhanden gewesen sei, und glaubte, dass die subkutanen Lymphräume stark erweitert gewesen seien, und demzufolge mehr oder weniger Lymphstase auftreten konnte.

Kong. elephantiasis tritt gewöhnlich einseitig auf, greift am öftesten die Extremitäten an und meistens sowohl die oberen wie die unteren. Die Genitalia werden ziemlich oft angegriffen, seltener Rumpf, Gesicht, Ohren und Zunge in ge-

nannter Reihenfolge. Rechte und linke Seite des Körpers scheinen gleich oft angegriffen zu sein. Kein deutlicher Unterschied in der Frequenz zwischen den Geschlechtern. Die Geschwulst ist hart, kann nicht wegmassiert werden. Keine Fingerabdrücke entstehen. Oft sind grosse umfangreiche Veränderungen vorhanden. Die Haut verdickt, kaum aufzuheben oder zu falten. Anatomisch (typische Fälle): Hyperplasie der Haut und des Bindegewebes der Subkutis, mit Erweiterung der Blut und Lymphgefässe. Ganz vereinzelt kann sich auch das Skelett verändern. Klinisch und etiologisch unterscheidet man verschiedene Untergruppen. Einige sind rein idiopathische Hyperplasien, die ihrem Bau gemäss von ziemlich weicher Beschaffenheit sind und unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt sind. Diese sollen (nach NOEGGERATH) durch irgendeine pathologische Prädisposition oder angeborenen Gewebedefekt verursacht sein. Diese Ansicht wird durch das Auftreten von Elephantiasis innerhalb derselben Familien und durch ihr Auftreten mit anderen Missbildungen (NONNE) bestärkt. Unter diesen Formen wird jetzt von den meisten Autoren MILROY's *disease* abge sondert, deren Kennzeichen ihre hereditäre Natur ist. Das Ödem tritt gewöhnlich bei der Geburt auf, jedoch manchmal erst bei der Pubertät oder sogar noch später im Leben. Das Ödem ist von der Umgebung scharf abgegrenzt. Häufig doppelseitige Veränderungen, äusserst selten einseitige, und wie es scheint immer die Beine und Füsse angreifend, wiewohl auch andere Körperteile angegriffen werden können.

Ausser diesen Formen mit einfachem Bau gibt es Fälle von angeborener »Elefantiasis« mit verwickelterem anatomischem Bau, bei denen man diffuse oder abgegrenzte Bindegewebeveränderungen vorfindet, wie Teleangiectasien, Nävie, Lymphangiectasien und Lymphcysten. Zu erwähnen ist auch die Staseelefantiasis, die infolge von intrauteriner Abschnürung durch amniotische Bänder entstanden ist. Die Veränderungen scheinen konstant zu sein, sich mit dem Zuwachs des Körpers nennenswert weder zu vermehren noch zu vermindern.

Die Prognose ist, was die Rückbildung der Hypertrophien anbelangt, ungünstig, aber im übrigen keine Verschlechterung

des allgemeinen Zustandes. Die angegriffenen Gebiete haben jedoch die Neigung zu Infektionen, wie z. B. Erysipelas.

Die Therapie ist ziemlich aussichtslos. Massage, elastische Verbände u. dergl. sowie Röntgenbehandlung sind versucht worden, jedoch ohne wahrnehmbaren Effekt. Chirurgische Eingriffe haben in einigen Fällen vielleicht einen gewissen Nutzen getan.

Der oben beschriebene Fall scheint mit den in der Literatur beschriebenen Fällen von kong. Elephantiasis gut übereinzustimmen. Gegen lymphangieet. Ödem spricht u. a. das Fehlen von loser grosser Haut im Nacken, dass die Ödeme nicht wegmassiert werden können und dass keine Fingerabdrücke zurückbleiben. MILROY's disease wird durch ihre hereditäre Natur gekennzeichnet und in diesem Falle haben in der Verwandtschaft keine Hypertrophien oder andere Missbildungen aufgespürt werden können.

Literatur.

- ASHOFF, L.: Pathlogische Anatomie. — ELTERICH, TH. o YOUNT: Cong. Elephantiasis. Am. Journ. Dis. Child. 29: 59 (1925). — FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. — FABER HAROLD, LUSIGNAN, H.: Hereditary Elephantiasis. Am. Journ. Dis. Child. 46: 816 (1933). — GEEDE, H.: Ein Fall von Oedema lymphangiectaticum cong. Zentralbl. f. Gynäkologi. — HAROLD, RUH, LEON DEMBO: Cong. Lymphangieet. Edema. Am. Journ. Dis. Child. 33: 249 (1927). — JEROME, S. LEOPOLD and FREDERICH CASTROVINCI: Cong. Lymphangieet. Edema. Archiv of Pediatrics. Vol. L 1 (Jan. 1934). — LENSTRUP, E.: Eight cases of Hemi-Hypertrophy. Acta Paediatr. VI: 205. — LEOPOLD, JEROME, S. and ROGATZ, JULIAN: Unilateral Edema. Am. Journ. Dis. Child. 39: 1045 (maj 1930). — MARCUS, J. H.: Cong. Lymphang. Edema. Archiv Ped. 46: 507 (1929). — MIDDLETON, ST.: Cong. lymphangieet. fibrous hypertrophy. Britisch Journ. of surgery 19: 356 (1932). — VON REUSS: Die Krankheiten des Neugeborenen.

Nyutkomna böcker:

GIOVANNI BATTISTA ALLARIA. Il problema demografico italiano osservato da un pediatra. Tipografia Vincenzo Bona. Torino 1935.

A. LÜÜS. Données anthropologiques sur les nouveaux-nés estoniens. Tartu 1936.

Collected Writings, ALFRED F. HESS. Volume I & II. Charles C. Thomas. Springfield Illinois, Baltimore Maryland 1936.

Meddelande.

Fjärde Internationella Barnläkarekongressen, som skulle hållits i Rom 1936, har uppskjutits till omkring början av april 1937. Närmare meddelande kommer att lämnas senare.

